UNIVERSITE DE CAEN FACULTE DE MEDECINE

Année 1975 N°..203

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Par

jean-pierre BILHAUT

né le 8 juillet 1945 á Nantes

Les problèmes thérapeutiques de la méhopause

Présentée et soutenue publiquement

le : 20 MARS 1975

Président Monsieur le Professeur Gérard L E V Y

UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDECINE

Année 1975 N° : ....

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplome d'Etat)

par

Monsieur Jean Pierre B I L H A U T

né le 8 juillet 1945 à NANTES (Loire Atlantique)

Présentée et soutenue publiquement le : .....

LES PROBLEMES THERAPEUTIQUES DE LA MENOPAUSE

Président Monsieur le Professeur Gérard L E V Y .

, Imprimé en Hollande
Rijks Universiteit GRONINGEN
2-III-1975

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Université de CAEN

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM.	EVRARD	Clinique chirurgicale A
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
	LEMENAGER	Clinique médicale A
	LEVY	Clinique obstétricale
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	MORIN	Séméiologie médicale
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	IZARD	Histologie et Embryologie
	MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
	POILPRE	Psychiatrie
	THERET	Histologie et Embryologie
	VENEZIA	Pédiatrie-génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	ADAM	Neuro-chirurgie
	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BEZARD	Chirurgie générale
	DAVERNE	Electro-radiologie
Mle.	DENIZET	Radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	LE CHEVALIER	Neurologie
	LEYMARIE	Biochimie médicale
	LOYAU	Rhumatologie
	MANDARD	Anatomie pathologique
	MOREL Pierre	Psychiatrie d'adultes
	MOULIN	Pharmacologie
	MULLER	Gynécologie, obstétrique
	QUESNEL	Anesthésiologie
	THOMAS	Immunologie, Hématologie
	ABRATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).

A MES PARENTS

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A CEUX QUE J'AIME APPELER MES AMIS.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550818_0026

AAN MIJN OUDERS

AAN MIJN VROUW

AAN ALLE NAASTEN

AAN IEDER DIE IK GRAAG M'N VRIEND NOEM.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur G. LEVY.

C'est avec beaucoup de bienveillance que vous m'avez acceuilli dans votre service.

J'ai tout de suite aimé la qualité de votre enseignement, fruit de la rigueur de votre pensée et de la précision de votre jugement.

A votre contact auprès des malades, j'ai vu ces grandes qualités de l'esprit s'allier à une chaleureuse bonté et à un profond respect humain sans lesquels il n'y a pas de bonne Médecine.

C'est avec vous que j'ai choisi le sujet de ce travail dont vous me faites l'honneur de présider la soutenance.

Avec beaucoup de gratitude, permettez-moi de vous témoigner ici une très respectueuse amitié.

A MON JURY DE THESE

Mademoiselle le Professeur agrégé DENIZET,

Dont j'ai été l'externe. C'est en souvenir de tous nos Maîtres des Hôpitaux de MARSEILLE que vous avez accepté de sieger dans ce jury.

Très sensible à votre gentillesse, je vous prie de trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur agrégé G. MULLER

Vous m'avez toujours reçu à vos côtés avec bienveillance.

Que ce soit au sein du Service ou au cours des leçons que vous nous donnez dans le cadre de la spécialité, j'ai toujours apprécié le soin que vous savez apporter à l'enseignement.

En acceptant de sieger parmis les juges de ce travail, vous me donnez une raison de plus de vous exprimer toute ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur P. MORICE

En m'accueillant très amicalement à votre consultation, vous avez su me faire profiter de votre expérience.

C'est avec plaisir que je vous ai demandé de faire partie de ce jury.

Je vous prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE MARSEILLE

à Monsieur le Professeur H. RUF, dont j'ai eu la joie d'être longtemps l'externe.

Monsieur le Professeur OLMER in memoriam
Monsieur le Professeur F. CARCASSONNE
Monsieur le Professeur GASCARD
Monsieur le Professeur E. HENRY in memoriam
Monsieur le Professeur V. DOR
Monsieur le Professeur FOURNIER
Monsieur le Professeur R. COURBIER

Dans les Services desquels j'ai reçu de 1965 à 1972 une grande leçon de médecine.

A Monsieur le Professeur J.P. GAUTRAY

Je suis heureux de pouvoir aujourd'hui vous remercier de votre amitié et des conseils que vous m'avez prodigués, ainsi que du chaleureux accueil que vous me réservez toujours dans votre service de Créteil.

A Monsieur le Docteur F. COUPEZ

En m'accueillant à vos côtés avec beaucoup de patience et de sollicitude, vous avez accepté de m'initier à la Colposcopie, science que vous avez si profondement marquée de votre personnalité.

Je souhaite rester toujours fidèle à votre pensée.

Je vous demande de trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

P L A N

I- INTRODUCTION 2

II- DEFINITIONS 4

III- BASES DU TRAITEMENT : 9

A- Arguments de fréquence 10

1. Age de survenue de la ménopause 10

2. Fréquence des troubles de la ménopause 11

3. Fréquence des troubles à la post-ménopause 12

B- Arguments pathogeniques 14

1. Bouffées de chaleur et troubles vasomoteurs 14

2. Troubles psychiques 17

3. Troubles sexuels 19

4. L'osteoporose 21

5. L'artériosclérose 26

6. Les cancers génitaux hormono-dependants : 33

a)- Cancer de la vulve 33

b)- Cancer de l'endometre 35

c)- Cencer du sein 45

IV- INDICATIONS ET MODALITES THERAPEUTIQUES 52

A- Ménopause naturelle 52

1. Moyens thérapeutiques : non hormonaux 53

Hormonaux 55

2. Indications 61

3. Surveillance du traitement 74

B- Ménopauses précoces et ménopauses iatrogènes 80

1. Ménopauses précoces 80

2. Ménopauses iatrogènes 82

V - CONCLUSIONS 86

VI - BIBLIOGRAPHIE 88

I. INTRODUCTION

Il-y-a onze ans, inspiré par la tranquilité des lieux, Robert WILSON prit conscience de la longévité des femmes au cours d'une promenade dans un cimétière de la Nouvelle Angleterre.

Considérant que ce phénomène était à mettre à l'actif des hormones sexuelles féminines, il en construisit une théorie thérapeutique, qu'il semble avoir d'abord expérimenté chez sa propre conjointe, puis à une plus grande échelle dès qu'il eut convaincu sa condisciple Ann WALSH. C'est avec elle qu'il écrivit l'explosif ouvrage "Feminine for ever".

Destiné au grand public, ce livre proclame avec acharnement la nécessité "d'éliminer" la ménopause et sa pathologie par l'utilisation systématique, précoce et prolongée "jusqu'à la tombe" des oestrogènes.

Parallèlement les auteurs entreprennent de convaincre leurs confrères médecins en une série de publications scientifiques, dont la plus marquante est : "Specific procedure for the elimination of the menopause", publiée en 1963.

Nous entreprendrons plus loin la discussion de ces conceptions, mais notons ici que WILSON eut à son époque le mérite de poser le problème avec énergie.

La pathologie climatérique, pour reprendre un terme anglo-saxon, est rélativement nouvelle. Il suffit d'examiner les chiffres de l'espérance de vie des femmes pour s'en rendre compte. Selon TARVER, la femme, ne vivant que 25 ans au début de l'ère Chrétienne, une trentaine d'années au XIVème siècle, cinquante ans vers 1900 et là, les gériatres eurent à la rigueur pu s'y interesser, en 1974 l'espérance de vie moyenne des femmes est de 75 ans dans nos pays.
Si l'on retient que l'âge de survenue de la ménopause est de 50 ans en moyenne la pathologie qui nous intéresse frappe la femme à la fin du second tiers de sa vie, devant vivre désormais 25 années munie d'un système génital plus ou moins involué.

Aux tenants forcenés de naturalisme nous dirons simplement ici que ce phénomène n'est pas courant dans la nature, chez la plupart des mammifères la période climaterique coïncide avec l'âge moyen de la fin de la vie. Seule la femme est astreinte à vivre la post-ménopause.

Nous ne pouvons nous empêcher de mettre en parallèle les progrès de la médecine et de l'hygiène, qui lui permettent cette prouesse biologique et de nous sentir un peu responsables ; la pathologie de la ménopause n'est-elle pas indirectement iatrogène ? Nous rejoignons ici des considérations peut-être plus philosophiques que médicales, mais il en est souvent ainsi et le médecin se doit d'être un peu philosophe.

Pathologie nouvelle, pharmocopée nouvelle, puissante autant que riche en produits de synthèse, il n'en faut pas moins pour déclencher des prises de positions violentes et extrèmes. C'est ce que fit WILSON, jetant l'optimisme en l'esprit des femmes, perturbant la consultation des médecins et portant l'interrogation dans leurs débats. Que le profane s'enthousiasme, que l'homme averti s'interroge, il n'en pouvait être autrement et ceci est bon et permet de faire progresser les idées en déclenchant la discussion d'où jaillit la lumière, nous le savons tous !

Cette lumière se fait-elle en matière de traitement de la ménopause ? C'est la question liminaire de ce travail où nous nous proposons d'essayer de dégager, à travers la littérature des dix dernières années l'attitude actuelle telle qu'elle peut être définie actuellement (si tant est qu'elle le soit) face à ce problème ; quelles en sont les bases et les modalités, ainsi que les incertitudes.

Nous nous sommes fixés comme limites les problèmes thérapeutiques, soulevés essentiellement par l'hormonothérapie de la ménopause naturelle. Nous envisagerons plus rapidement la thérapeutique non-hormonale et adjuvente de même, que les problèmes soulevés par les ménopauses précoces, spontanées ou iatrogènes.

En essayant de ne point oublier ce que dit H.G. ROBERT : "Nous ne valons pas mieux que nos patientes. Notre dogmatisme scientifique est aussi irrationnel,(...) Dans quelques années comment serons nous jugés ?"

II. DEFINITIONS

Avant d'entamer toute discussion il nous semble nécessaire de tenter de définir les termes : pré-ménopause, ménopause et post-ménopause qui sont classiquement retenus pour classifier les problèmes cliniques et thérapeutiques.

La définition de ces 3 périodes peut être soit établie sur des critères purement cliniques, qui se réfèrent généralement aux modifications menstruelles soit, et ceci est plus récent, basées sur des données physiopathologiques, ce qui sous-entend déjà une connaissance du mécanisme involutif du système endocrinien génital. Cette connaissance nous manque encore en bonne partie. Malgré cela, que peut-on dire ?

- LA PRE-MENOPAUSE est définie par A. NETTER (108) comme "l'époque s'étendant sans discontinuité des premières manifestations cliniques d'une insuffisance ovarienne protopathique, à la ménopause confirmée".
C'est ainsi la période clinique de l'anarchie menstruelle, des métrorragies, et des épisodes aménorrhéiques. Pour NETTER cette définition ne peut être que clinique, car :
Au niveau ovarien, l'épuisement ovocytaire ne saurait la définir, celui-ci s'étendant de la vie intra-utérine à la post-ménopause en remarquant comme les études de BLOCK et BAKER (108) l'ont montré que la plus grande consommation d'ovocytes se produit entre le 5ème et le 9ème mois de la vie foetale. De même le faible nombre d'ovocytes restant se caractérise, d'avantage par leur mauvaise qualité, que par leur nombre.
Ainsi, autrefois qualifiée d'hyperfolliculinique (ce qu'aucun dosage n'a pu démontrer) cette période de la vie ovarienne est essentiellement marquée par une alutéinie ou une hypo-lutéinie, soit que l'ovulation ne se produise pas, soit que le corps jaune formé soit de mauvaise qualité ; l'hyperfolliculinie est donc, au mieux relative, mais nous pensons plus conforme à la réalité de faire état de l'hypolutéinie ou de l'alutéinie. En témoignent les courbes thermiques, les biopsies d'endomètre et les dosages plasmatiques ou urinaires des métabolites de la progestérone.
Ainsi, J. HUSTIN (61) tentant l'approche physiopathologique de la défini-

tion, considère-t-il la préménopause comme marquée par la perte de la fonction lutéale, résultant d'un bloquage du mécanisme enzymatique de la ponte ovulaire et caractérisée par un taux d'oestrogènes et un taux de gonadotrophines sub-normaux ; le feed-back négatif des oestrogènes se poursuivant tant qu'un follicule arrive à maturité.
SHARMAN (cité par NETTER) a estimé quand à lui que :
25% des cycles étaient anovulatoires entre 40 et 45 ans et 40% entre 45 ans et la ménopause.

- LA MENOPAUSE. Nous n'avons en vue ici que les ménopauses naturelles (parmis celles-ci, la ménopause précoce sera vue séparément).

La définition est ici plus simple, elle est purement clinique et correspond à la cessation physiologique définitive des règles. Tout le problème est d'affirmer le caractère définitif de cet évènement et c'est pourquoi il est de bonne clinique d'attendre une aménorrhée d'un an, on parle alors de ménopause confirmée, six mois suffissent selon P. MULLER (103). C'est la période clinique des bouffées de chaleur, des crises sudorales et de l'élévation du taux des gonadotrophines.

Les dosages immunologiques et radio-immunologiques permettent une mesure séparée de FSH et de LH dans les urines de 24 heures ou sur le plasma.
Les résultats sont alors exprimés :
- en unités internationales par 24 heures lorsque le dosage se pratique sur les urines.
- en milli-unités internationales par millilitre lorsque ce dosage est pratiqué sur le plasma.

La référence étant le deuxième étalon international, dit 2ème IRP - HMG.

Ces méthodes de dosage sont en passe d'entrer dans la pratique quotidienne grâce à des techniques standardisées (lutéonosticon - FSH nosticon).

Les chiffres obtenus sont les suivants :

Pour FRANCHIMONT et coll. (36) les valeurs suivantes sont obtenues par dosage plasmatique radio-immunologique chez la femme ménopausée ;

FSH : 88 m. UI.IRP_2 HMG/ml.
avec une fluctuation quotidienne individuelle ne dépassant pas 15% par rapport à ce chiffre.

Les chiffres moyens chez la femme règlée sont pour GARGILLE :
- 15,8 ± 1 m. UI. IRP_2 HMG/ml. le 5ème jour du cycle.
- 19 ± 1,88 m. UI. IRP_2 HMG/ml. le 14ème jour du cycle,
selon la même méthode de mesure.

LH : 47,6 m; UI. IRP_2 HMG/ml.
avec une fluctuation quotidienne plus marquée que pour FSH sans que l'on puisse observer de variation cyclique, tant sur le plasma (FRANCHIMONT) que dans les urines (ADAMOPOULOS).

Les chiffres retrouvés chez la femme en période d'activité génitale sont pour GARGILLE :
- 18,2 ± 1,3 m. UI. IRP_2 HMG/ml. en première partie de la phase folliculaire du cycle.
- 76,3 ± 6,2 m. UI. IRP_2 HMG/ml. lors du pic observé en milieu de cycle.

ADAMOPOULOS et coll. ont donné les moyennes urinaires suivantes (Par méthode immunologique) pour une groupe de femmes de 51 à 63 ans :
FSH : 69,7 ± 28 UI. par 24 h.
LH : 80,1 ± 27,7 UI. par 24 h.
La référence étant toujours le 2ème IRP. HMG.

FRANCHIMONT et LEGROS insistent sur le fait que ces chiffres élevés sont couramment retrouvés de nombreuses années après la ménopause, souvent 25 ans plus tard.

En clinique courante on utilise également le taux des gonadotrophines urinaires totales (G.U.T), moins précis et global, on recherche habituellement un taux supérieur ou égal à 80 US/24 h. à deux reprises.

Au niveau ovarien il ne se produit plus de murissement folliculaire, bien qu'il existe encore un certain nombre de follicules primordiaux, La carence oestrogénique n'est pas totale, le déclin de cette sécrétion est le plus souvent progressif, c'est pourquoi le terme proposé

par H.P. KLOTZ (70) de "oestrogénopause", bien qu'imagé n'est pas exact, (pas plus d'ailleurs que celui de ménopause qui ne se réfère qu'à l'aménorrhée, non absolument caractéristique). Les taux d'oestrogènes urinaires tombent aux environs de 10 microg./24 h. (BROWN).

En fait, comme le fait remarquer ROZENBAUM (146), aucune définition n'est complètement satisfaisante, puisque la ménopause correspond à la fin de la période de reproduction, mais si l'on veut rester pratique et utiliser des termes cliniques, la définition donnée plus haut nous semble la moins mauvaise.

- LA POST-MENOPAUSE. Le terme se définit de lui-même comme la période qui fait suite à la ménopause. Cependant la difficulté consiste à en fixer le commencement. Si l'on veut être strict, la post-ménopause existe dès que les règles ont cessé. Nous avons vu que l'on n'affirmait le caractère définitif qu'après un an d'aménorrhée, en toute logique on peut retenir ce terme comme le début de la période post-ménopausique, en sachant bien tout ce qu'il a d'arbitraire, l'intervalle pouvant correspondre à la "phase ménopausique" de ROZENBAUM.
  Cliniquement la plupart des auteurs insistent sur l'aspect "calme" de cette période, contrastant avec les manifestations parfois très bruyantes des deux précédentes et l'on veut y reconnaître une période d'adaptation aux nouvelles conditions hormonales :
  Un taux de gonadotrophines en baisse et une sécrétion d'oestrogènes faible, mesurée par BROWN à une moyenne de 6,4 microg./24 h. dans les urines, pour BULBROOK de 5,3 microg./24 h. décomposée ainsi :

  Oestrone = 1,8 microg./24 h.
  Oestradiol = 0,6 microg./24 h.
  Oestriol = 2,9 microg./24 h;

  Le rapport $O_3/O_1 + O_2$ restant proche de 1. Ce déficit hormonal va s'accentuer au fil des ans selon un rythme assez variable avec chaque femme.

  Nos confrères Anglo-Saxons utilisent volontiers le mot climatère ou "climateric woman", terme englobant ce que nous appelons pré-ménopause et ménopause, non la post-ménopause. Pour J.P. PUNDEL "la post-ménopause est la phase qui commence avec l'adaptation définitive

de l'organisme à la déficience ovarienne ou oestrogénique, donc avec la disparition des troubles hormonaux et neuro-végétatifs classiques mais qui se caractérise par la persistance oestrogénique."
Cette conception, qui se rapproche assez de la réalité, fait débuter la post-ménopause à une date variable avec chaque femme, commençant avec la disparition spontanée des bouffées de chaleur.

En fait, si l'on veut utiliser une terminologie restant pratique, il n'est pas possible d'aller plus loin dans la précision des termes, sous peine de mettre en opposition deux terminologies qui seraient de ce fait d'un faible intérêt.

III. LES BASES DU TRAITEMENT

Nous retiendrons ici les arguments de fréquence des troubles ménopausiques et la physiopathologie actuellement admise ou discutée, mais nous n'entreprendrons pas une discussion exaustive des problèmes physiopathologiques, ce qui déborderait le cadre de notre travail.

A. ARGUMENTS DE FREQUENCE.

1. Age de survenue de la ménopause.

Avant tout, plaçons les choses dans le temps. L'âge moyen de survenue de la ménopause est actuellement de 50 ans, ± 5 ans ; 51,4 ans pour JASMANN et van LITH (184b). Nous disons actuellement, car il semble admis que cet âge soit légèrement en recul avec le temps. Selon l'étude faite sur ce point par ROZENBAUM, la période de fertilité, dite encore période d'activité génitale, séparant la puberté de la ménopause, est en augmentation constante. Ceci d'avantage par abaissement de l'âge de la puberté, que par le recul de l'âge ménopausique, qui ne semble avoir varié que de 4 ans en 70 ans chez les Anglaises (FROMMER).

Il est établi actuellement qu'il n'existe aucune relation entre l'âge de survenue de la ménopause et :

- le nombre de grossesses
- le milieu social et l'éducation
- la prise d'oestro-progestatifs à visée contraceptive (l'épargne folliculaire est illusoire).

Par contre l'âge de la ménopause semble assez constant de mère en fille, argument clinique de bonne valeur, la ménopause est légèrement plus tardive chez les femmes mariées, que chez les célibataires, de même que chez les femmes porteuses d'un fibrome utérin (NETTER).

P. MULLER et coll. (104) insistent sur le fait qu'une puberté tardive anoncerait une ménopause précoce et que cet état reflèterait une carence ovarienne constitutionnelle. D'autres contestent le rapport pouvant exister entre l'âge de la puberté et celui de la ménopause. Un fait est certain, la durée de la période d'activité génitale est actuellement de 37 ans en moyenne.

E. DAVIS voit dans ce processus biologique de nombreux avantages :

"La maternité est plus sûre pour la mère (et son enfant) au cours des jeunes années, lorsque la santé et la force sont à leur apogée. Les risques de la naissance sont à leur minimum pour la mère et son enfant. La création d'une famille et son développement physique, éducatif et social optimum est favorisé par la jeunesse maternelle et son enthousiasme pour la vie. Les enfants peuvent être lancés (dans la vie) avec succès avant qu'elle n'atteigne l'âge moyen".

Il n'est pas le seul à le dire, mais il l'exprime bien.

Nous allons étudier maintenant la fréquence des troubles de la période ménopausique et de la post-ménopause.

Il est d'observation courante que les troubles de la ménopause, qui sont pour certains d'entre eux des signes fonctionnels, n'apparaissent chez toutes les femmes ni avec la même constance, ni avec la même intensité, nous essaierons de préciser les faits selon ces deux critères.

2. Fréquence des troubles de la ménopause.

E.R. NOVAK (116) cite d'une manière globale que : "Seulement 25% de toutes les femmes ont des symptomes assez sévères pour les mener chez leur médecin. Les autres cessent simplement d'être règlées, leur vie continuant comme avant, sans modifications de leur bonheur et de leur santé". Ce chiffre semble plus faible que ceux rapportés par les auteurs Européens.

A cette période un grand nombre de malaises sont alléguées par les patientes, KAUFMANN (67) en cite une quarantaine. Il importe surtout de retenir à ce moment : (1) les bouffées de chaleur et les troubles vasomoteurs, (2) les troubles psychiques.

Les bouffées de chaleur sont le trouble (et le signe fonctionnel) le plus fréquent et de loin. Les chiffres que l'on trouve dans la littérature sont assez variables, nous retiendrons (en fréquence globale) :

- 96% pour WINTZ
- 75% pour ROZENBAUM
- 70% pour LAURITZEN
- 67% pour KAUFMANN
- 50% pour BICKENBACH
- 45% pour ROBERT et PALMER

ROBERT et PALMER (135) citent globalement en incluant les crises sudorales 10% de formes graves et 30% de formes moyennes. En la matière, il est fort difficile d'apprécier la gravité de cette manifestation fonctionnelle et dénombrer les crises survenant par 24 heures ne résoud le problème qu'à demi, car tout dépend en fait du modé de vie et du psychisme de la patiente, dont les alléguations restent en fin de compte la seul référence utilisable.

Les crises sudorales, diurnes ou nocturnes, associées ou non aux bouffées de chaleur sont moins fréquentes et sont appréciées par KAUFMANN (67) à 31% des cas. LAURITZEN (184a) cite de son côté 53%.

Les troubles psychiques sont nombreux et variés à cette période de la vie. Nous en verrons les différentes variétés au chapitre suivant.

Les autres symptomes essentiels sont estimés par le même auteur aux pourcentages suivants :

- Insomnie 28%
- Asthénie 18,5%
- Céphalées 11%
- Modifications du poids. 7% (le plus souvent augmenté)

3. Fréquence des troubles de la post-ménopause.

Nous entrons dans le domaine des troubles graves et nous avons déjà dit que s'associent ici le vieillissement général de l'organisme et la carence hormonale. A cette période apparaissent les grands syndromes, qui préoccupent le thérapeute.

L'ostéoporose, sous toutes ses formes, y compris le syndrome tropho-statique de de SEZE se rencontre dans 80% des cas chez la femme. OVERSTREET évalue à 25% le nombre de femmes non-traitées qui seront atteintes d'ostéoporose ; ROZENBAUM (146) cite le chiffre de 20% à 47%, en faisant remarquer que toute appréciation stricte est impossible, les critères cliniques permettant d'affirmer l'affection, manquant le plus souvent.

Les lésions d'artériosclérose et la maladie coronarienne sont le second volet pathologique de cette période de la vie. Nous savons tous la faible incidence de cette affection chez les femmes en période d'activité génitale. Avant la ménopause, les affections artérielles coronaires représentent avant 40 ans 18% de la totalité des cas (SIGLER).

L'enquête de FREMINGHAM Heart Study aux Etats Unis donne les appréciations suivantes de la fréquence de l'arthériosclérose coronarienne :

B. ARGUMENTS PATHOGENIQUES

Nous allons passer en revue à ce chapitre les arguments physiopathologiques, qui sont habituellement avancés en justification des prises de position thérapeutiques.

Nous envisagerons successivement :

- les bouffées de chaleur et les troubles vasomoteurs.
- les troubles psychiques et les troubles sexuels.
- l'ostéoporose post-ménopausique et les syndromes apparentés (syndrome trophostatique de de SEZE).
- l'artériosclérose et la coronarite.
- les troubles trophiques et les cancers génitaux hormonodépendants, le problème des rapports entre les cancers génitaux et l'oestrogénothérapie.

1. LES BOUFFÉES DE CHALEUR ET LES TROUBLES VASOMOTEURS.

Nous avons vu qu'ils étaient d'une grande fréquence et tout peut être observé, de la simple rougeur du visage à la grande bouffée vasomotrice débutant aux membres inférieurs pour envahir le tronc, puis la face, accompagnée d'une importante transpiration. Ces accès de transpiration peuvent être uniquement nocturnes et très abondants.
On en rapproche les acro-paresthésies nocturnes des mains, qui sont ressenties moins fréquemment. Tous ces troubles sont le motif fréquent de l'appel au médecin et peuvent entraîner une gêne considérable, ils ont quelquefois d'importants retentissements psychologiques.

La pathogénie des bouffées de chaleur n'est pas encore élucidée. Deux théories s'affrontent encore, celle qui fut l'hypothèse d'ALBRIGHT et la théorie oestrogénoprive.

La théorie d'ALBRIGHT est encore soutenue par certains auteurs, notamment par HUSTIN et GREGOIRE (61). Cette théorie fait des troubles pré-cités une anomalie de la contraction des parois vasculaires, conduisant à une vasodilatation dans les territoires sous-cutanés. La substance responsable de ce trouble serait FSH sécrétée en excès.

Les arguments qu'ils donnent sont les suivants :

- Les traitements ovulatoires par le clomifène entrainent assez souvent des bouffées de chaleur (on sait, que ce corps hormonal, anti-oestrogène et oestrogène faible, déclenche une sécrétion de gonadotrophènes hypophysaires).

- Ils rapportent une expérience faite par FERRIMAN et PURDIE. Ces deux auteurs ont traité des femmes par la dithiocarbamoylhydrazine (ICI 33828), corps choisi pour ses effets antigonadotropes purs, la fréquence des bouffées de chaleur a été comparée à un placébo, les résultats sont les suivants :

ICI 33828 : 1,4 ± 0,3 bouffées de chaleur / 24 h.
Placébo : 6,0 ± 0,7 bouffées de chaleur / 24 h.

La différence étant reconnue significative par les statisticiens.

La seconde hypothèse est soutenue par un plus grand nombre d'auteurs modernes, qui font de ces phénomènes vasculaires un dérèglement hypothalamique et du système nerveux autonome directement en rapport avec la carence oestrogénique.
Leurs arguments sont les suivants :
- L'effet spectaculaire et quasi constant de l'oestrogénothérapie à faibles doses sur les troubles précités.
- L'efficacité de cette substitution est assurée à des doses qui ne sont pas suffisantes pour inhiber la sécrétion excessive des gonadotrophines.
- Les traitements ovulatoires par HMG, dont on sait l'activité FSH prédominante même à fortes doses n'ont jamais entraîné de bouffées de chaleur.
- Une récente étude menée à Glasgow par AITKEN, DAVIDSON, ENGLAND et coll. (3) apporte des précisions à l'appui de cette théorie pathogénique. Les auteurs ont suivi sur une période de 8 années 190 femmes de 31 à 58 ans ovariectomisées pour affections bénignes.
  Une partie fut traitée par le mestranol per os, l'autre par placébo. Les patientes furent revues 2 mois, 3 ans et 6 ans après l'ovarectomie, des dosages urinaires des G.U.T et de LH furent pratiqués à cette occasion. Dans le groupe témoin traité par placébo les correlations statistiques entre des troubles vasomoteurs et les taux de gonadotrophines sont les suivantes :

G.U.T à 30 U.HMG ou plus :

- 54% de patientes sans symptomes.
- 39% de patientes avec troubles importants et persistants.

G.U.T. à 10 U.HMG ou moins :

- 15% sans symptomes.
- 33% avec troubles importants et persistants.

LH dosés à 200 UI ou plus : (Lutéonosticon)

- 50% de patientes sans symptomes.
- 31% avec symptomes importants.

Au terme de leur travail les auteurs montrent :

- Qu'il existe une relation inverse, significative, entre la survenue des troubles vasomoteurs et les taux de gonadotrophines, eut égard au nombre d'années écoulées entre la castration et l'examen.
- Que cette sécrétion exagérée de gonadotrophines à la post-ménopause signe un dérèglement global de l'axe hypothalamo-pituitaire, lequel est plus probablement responsable des troubles vasomoteurs que la simple élévation du taux des hormones hypophysaires.
- Reprenant les travaux de FERRIMAN et PURDIE déjà cités, les auteurs pensent que bénéfice obtenu avec la dithiocarbamoylhydrazine, est moins du à une réduction du taux des gonadotrophines qu'à une action régulatrice globale de cette substance sur le cerveau végétatif. De même, l'activité des oestrogènes sur ces mêmes troubles, serait-elle non pas due à leur action sur le taux de sécrétion des gonadotrophines (ou seule FSH serait diminuée, LH inchangée) (FRANCHIMONT et LEGROS 36), mais plutôt en diminuant la sensibilité hypothalamique aux autres hormones circulantes.

Bien que toute la lumière ne soit pas encore faite sur ce point, c'est cette explication des faits qui domine dans la littérature actuelle et NETTER et coll. (109), ROZENBAUM (146), BARRAT (9), GOLDFARB (44), KLOTZ (70), MAUVAIS-JARVIS (92), VIGNALOU et coll. (170), PUNNONEN et RAUROMO (128), van KEEP et LAURITZEN (69) la soutiennent.
Quand à l'ancienne théorie de SCHIKELLE et CULBERTSON qui se rapproche de celle faisant intervenir des décharges d'adrénaline, elle n'est plus soutenue par personne à l'heure actuelle, l'hypertension n'induit pas de bouffées de chaleur en dehors de la ménopause. (Les malades porteurs d'un phéochromocytome présentent des paleurs subites de la face lors des accès

d'hypertension, leur expression clinique n'est pas comparable aux bouffées de chaleur de la femme ménopausée).

2. LES TROUBLES PSYCHIQUES

La diversité des faits est ici extrême. Nous avons encore à l'esprit une boutade d'un de nos maîtres Marseillais, chirurgien en butte avec la psychopathologie des femmes qu'il hystérectomisait. "Il faut, disait-il, bien regarder ce qu'on enlève, car chez certaines femmes, Dieu a placé par mégarde une partie du cerveau dans le petit bassin." Ceci avait pour mérite, en tout état de cause, d'attirer l'attention à priori sur la structure psychologique des patientes.

Nous trouvons très excessif de dire que "toute la femme est in utéro", bien que l'angoisse des femmes face à la ménopause y soit un peu résumée. Elles seraient mal venues de ne pas le penser, puisque WILSON lui-même affirme, avec la franche brutalité qui le caractérise, que "toutes les femmes ménopausées sont des castrats". Nous savons avec quelle efficacité ses idées se sont répandues dans le public, ce qui fit décrire par P. PUNDEL "une véritable épidémie de troubles neurovégétatifs, même pré-ménopausiques, chez les lectrices de ces articles dits d'information objective, à tel point que leurs gynécologues ou médecins ont été placés devant des problèmes déontologiques considérables".

Le problèmes est ici fort bien posé par l'auteur et c'est une constante dans la littérature actuelle de trouver une telle mise en place des problèmes psychiques de cette période. L'influence du terrain psychologique sur lequel survient la ménopause est prépondérante. Ceci ne doit point être perdu de vue, en observant :

D'une part :

- L'angoisse pré-ménopausique de la femme qui attend et redoute la ménopause avec le cortège habituel, cénestopathique de ce syndrome, lui fesant redouter des affections profondes où dominent les troubles cardiovasculaires.

D'autre part :

- Les troubles du caractère de la ménopause, avec association d'hyperactivité caractéristique, des troubles de la relation amicale ou familiale dus à l'irritabilité et à l'aggressivité. Non spécifiques de la ménopause mais ici plus fréquentes, comme ROZENBAUM le souligne, apparaissent quelquefois des psychoses délirantes où les thèmes éroto-maniaques ou persécutoires sont les plus souvent retrouvés.

- Les syndromes dépressifs, soit mineurs, les plus fréquents, soit majeurs, rarement, réalisant des névroses d'angoisse pouvant aboutir aux états mélancoliques nécessitant l'intervention du psychiatre.

En accord avec la phrase célèbre d'Hélène MICHEL-WOLFROM : "Chaque femme a la ménopause qu'elle mérite", tous soulignent l'importance de :

- l'éducation et des conditionnements qu'elle a crées.
- le terrain psychique pré-existant (prédisposition névrotique notamment)
- l'influence des lectures et de l'information judicieuse, maladroite ou malhonnête.

A ce sujet l'enquête menée par van KEEP (69) en France, apporte d'intéressantes précisions, sur le vécu de la ménopause et sur la vision qu'en ont les femmes :

- 46% des femmes sont en accord complèt, ou réservées (25%), avec l'affirmation : "La ménopause marque le début du vieillissement".
- 66% pensent que la ménopause a des répercussions psychiques.
- 87% pensent que la ménopause a des répercussions physiques.

Cependant, en lisant ces chiffres, on se demande toujours quelle est la part réelle qu'il faut accorder dans la réponse, à ce qui est souhaité et à ce qui est réellement et profondement pensé. On retrouve la classique confusion du désir et de la réalité, pouvant ici fausser la statistique. Ainsi les chiffres sont-ils différents, lorsque l'on interroge la femme en pré-ménopause et en post-ménopause, la première spécule sur l'avenir (proche) avec toute sa charge d'angoisse, la seconde parle d'expérience et les auteurs relèvent que parmis le pourcentage de sujets en désaccord complet avec le fait que la ménopause a des répercussions psychiques (20%), la plupart sont des femmes en post-ménopause. Rien ne remplace l'expérience, mais ici on ne la fait qu'une fois.

H.P. KLOTZ (70); qui développe un peu le sujet et apporte des idées originales trouve dans la définition du Larousse l'ambiguité classique entre l'ethymologie du mot génital et sa signification en language analytique, où s'ajoutent la fonction de plaisir et les organes de la libido adulte. Pour lui encore : "Sur cette confusion et sur bien d'autres, certaines femmes à la ménopause s'imaginent avoir perdu leur féminité".

Ce qui ne l'empêche pas de croire au rôle important que peuvent jouer les oestrogènes sur le système nerveux central et le comportement. En témoignent selon lui les expériences menées chez le singe, qui démontrent que la guenon n'est attractive pour le mâle qu'impregnée d'oestrogènes. Ceux-ci seraient en effet perçus par les cornets olfactifs du mâle sous forme de phérormones (hormones portées à distance).
Ici, en contradiction avec de nombreux auteurs il conclue : "Loin de moi l'idée d'identifier des choses non-identiques ... mais, ni ange, ni bête, nous avons aussi nos hormones et, dut notre orgueil en souffrir, elles infléchissent parfois nos comportements."

Dans le même ordre d'idée, certaines psychiatres Américains ont pensé que les oestrogènes pourraient être capables de ralentir les phénomènes de régression psychique, d'une part par leur action favorable sur l'artériosclérose, d'autre part par leur activité psychothérapique. Une étude faite par KANTOR (65) semble enrégistrer une amélioration du comportement, notamment des relations sociales et de l'adaptation chez les femmes traitées.

3. LES TROUBLES SEXUELS.

Les troubles sexuels que l'on peut observer à la ménopause peuvent être, en ce qui concerne leur pathogénie, rapportés à deux éléments essentiels :

D'une part le terrain psychologique et ses troubles que nous avons vu, propice au développement des troubles de la libido. Bien que non spécifiques de la ménopause, ces troubles sont alors favorisés dans leur apparition. La frigidité, que PUNDEL appelle "anaphrodisie ménopausique" relève de facteurs prinipalement psychogènes sur lesquels seule la psychothérapie spécialisée peut avoir une action. L'ensemble de la lit-

térature atteste du peu d'efficacité de l'oestrogénothérapie sur ces difficultés, seule à la rigueur l'efficacité relative de l'androgénothérapie est reconnue, nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de cette thérapeutique.

D'autre part il-y-a le déficit hormonal. La dyspareunie peut à la ménopause faire découvrir les mêmes lésions qu'en période d'activité génitale, nous ne parlerons pas de ces affections.
Ce qui est spécifique de cette période ce sont les dyspareunies que l'on doit à l'atrophie vulvo-vaginale oestrogénoprive. La pathogénie de cette atrophie vulvo-vaginale qui nous intéresse ici n'est discutée par personne. Le rôle de la carence oestrogénique est évident, le caractère récepteur sensible de la muqueuse vaginale, et les conditions de sa trophicité sont connues de longue date.

La carence oestrogénique est directement responsable :

- de l'atrophie vulvaire (petites et grandes lèvres).
- de l'atrophie vaginale avec disparition des couches superficielles et intermédiaires de sa muqueuse, seules persistent les couches basales et parabasales.
- de la raréfaction et disparition de la flore de Doderlein responsable de l'acidité vaginale par fermentation du glycogène contenu en abondance dans les cellules superficielles et intermédiaires. Le vagin ne se défendant plus est exposé particulièrement à la parasitose et la trichomonase est ici fréquente. La mycose est plus rare, les germes bannaux sont ici également plus fréquents qu'en période d'activité génitale.
  Le second élement pathogénique important et reconnu par tous est la nulliparité. C'est chez la nullipare que s'observe l'atrophie vulvo-vaginale et cervicale la plus marquée, la dyspareunie la plus sévère. L'influence est double, hormonale et mécanique ; le traitement moins facile.

Les déductions thérapeutiques ici sont peu discutées et font la part de la psychothérapie, du traitement local et trophique par voie générale ou locale, nous le reverrons.
Il faut noter ici que GUSBERG (52), puis PUNDEL (127) s'entendent pour souligner que, contre toute attente, seulement 25% des femmes pourront être guéries et soulagées par les oestrogènes qui influencent peu le tissus conjonctif et l'atrophie vulvaire, l'involution du tissu conjonctif fait par ailleurs partie du processus général de vieillissement, fait bien connu en pathologie générale.

4. L'OSTEOPOROSE.

L'ostéoporose post-ménopausique et les syndromes qui lui sont apparentés, notamment le syndrome tropho-statique de de SEZE, représentent une partie importante de la pathologie de cette période de la vie.

En effet, s'ils ne mettent pas en jeu le pronostic vital comme les affections coronariennes, ils sont cependant responsables d'une très importante gène fonctionnelle, source d'invalidité qui s'ajoute souvent aux autres altérations somatiques dues au vieillissement. Par ailleurs, leur fréquence est importante, nous l'avons vue.

La pathogénie de l'ostéoporose entre classiquement dans la discussion du traitement de la ménopause depuis que l'on connaît :

- d'une part l'activité spectaculaire de l'hormonothérapie et particulièrement de l'oestrogénothérapie sur les signes fonctionnels et objectifs de cette affection (douleurs, diminution de la taille).
- d'autre part, depuis l'hypothèse d'ALBRIGHT incriminant directement la carence oestrogénique dans la génèse du mal.
- Enfin, depuis que se pose la question du rôle préventif que pourrait jouer le traitement hormonal institué assez tôt et assez longtemps.

Nous reprendrons dans ce chapitre :

- les arguments pathogéniques et physiopathologiques actuellement avancés, susceptibles d'étayer le traitement par les oestrogènes.
- ce que l'on pense actuellement de la prophylaxie.

En ce qui concerne la pathogénie, les rhumatologues distinguent deux modèles de processus évolutif sous le terme d'ostéoporose. (KAPLAN 66)

- Un processus inéluctable, commun aux deux sexes, qui est le vieillissement osseux, lequel aboutit à l'ostéopénie sénile, déminéralisation physiologique de l'os, responsable de la fragilisation osseuse du vieillard.
- Un processus accidentel et pathologique, plus fréquent chez la femme, produisant sur ce terrain ostéopénique une brusque déminéralisation, réalisant alors l'ostéoporose maladie.

Les études menées par G. VIGNON et Mme. D. PANSU (172) ont montré que la masse osseuse était maximale vers l'âge de 19 ans,

elle représente alors 23,5% du poids du corps. Cette masse s'abaisse ensuite chez l'homme comme chez la femme pour atteindre en moyenne 14,5% chez l'homme de 70 ans. La valeur de cette masse chez le vieillard étant directement en rapport avec la masse initiale de l'âge jeune, c'est à dire d'autant plus faible que la première l'était au départ.

L'étude précitée a montré un fait essentiel ici, la diminution à la fois brusque et plus rapide de cette masse osseuse chez la femme entre 60 et 69 ans. Cet élément pathologique s'ajoute donc à ceux déjà bien connus, qui permettent de penser qu'un lien de causalité relie la ménopause au développement de la maladie ostéoporotique, nous le rappelons ici :

- Fréquence de l'ostéoporose 8 fois plus élevée chez la femme de 55 à 60 ans que chez l'homme du même âge (REIFENSTEIN).
- Amincissement rapide après la ménopause de la corticale du radius, comparée à cette même corticale chez l'homme (MEEMA)
- Fréquence de l'ostéoporose (fort précoce alors) chez les femmes subissant une ménopause précoce ou une castration en pleine période d'activité génitale ; de même chez les Turnériennes avec agénésie ovarienne.
- Diminution significative de la taille chez les femmes après la ménopause, en relation directe fréquente avec l'existence d'une ostéoporose radiologique (WALLACH et HENNEMAN).
- Augmentation de la densité osseuse évaluée à l'aide de l'^{125}I. après oestrogénothérapie substitutive chez la femme castrée (DAVIS, STRANDJORD et LANZL).
- Augmentation de la fréquence de l'ostéoporose chez l'homme et la femme, inversément proportionnelle aux taux urinaires de stéroïdes à fonctions anabolisantes (REIFENSTEIN).

Tous ces arguments classiques établissent donc bien l'existance d'une relation étroite entre l'apparition d'une ostéoporose et la carence ovarienne. Cependant, la vision actuelle de la pathogénie de cette affection semble assez large et syncrétique.

Depuis que NORDIN s'est attaqué à la théorie d'ALBRIGHT en proposant l'hypocalcémie comme le fait essentiel, classant ainsi l'ostéoporose comme une maladie de la portion minérale de l'os, certaines études ont été entreprises essayant de faire la part respective de ces différentes théories.

Ainsi, de SEZE, lors de l'étude du syndrome trophostatique qu'il a décrit, fit-il une tentative d'étude pathogénique en pratiquant chez les patientes atteintes de ce syndrome (dont l'ostéoporose est un des éléments) des dosages urinaires hormonaux et une étude des antécédents gynécologiques (29 patientes et 17 témoins). Il ne put mettre en évidence de différence significative dans le passé gynécologique des patientes comparées à une groupe témoin indemne, du même âge et du même milieu social, mis à part une fréquence un peu plus élevée de ménopauses artificielles chez ses malades (30% contre 20%).

Les dosages hormonaux lui permirent de relever quelques différences entre les deux groupes. Chez les malades atteintes de syndrome tropho-statique il retrouva :

- des chiffres moyens plus bas pour les 17 cétostéroïdes et les oestrogènes totaux.
- un chiffre moyen de pregnandiol légèrement plus élevé.
- aucune différence en ce qui concerne les 11 oxy-corticostéroïdes et les G.U.T.

Variations plaidant en faveur, selon l'auteur, de la théorie pathogénique faisant dériver la qualité des tissus de soutient (dérivant tous du mésenchyme) de l'équilibre entre deux groupes hormonaux antagonistes : androgènes et oestrogènes anabolisants, glucocorticoïdes catabolisants. Les mathématiciens ne reconnurent cependant pas de caractère significatif aux différences observées.

Depuis les travaux d'URIST et Mac. LEAN, on admet que les oestrogènes interviennent dans le métabolisme de l'os en inhibant l'ostéolyse résultant de l'activité des ostéoclastes, et non pas une diminution de l'activité constructrice de la trame osseuse due aux ostéoblastes comme l'avait avancé ALBRIGHT.

Une étude récente fait à Budapest par I. HOLLO et coll. (60) se proposant de déterminer le mode d'activité de l'hormonothérapie sur l'ostéoporose post-ménopausique, apporte des éléments nouveaux. Ainsi l'auteur procédant depuis quinze ans à l'étude endocrinienne des malades atteintes d'ostéoporose met en évidence les faits suivants :

Les taux plasmatiques moyens de DHEA et de Cortisol sont plus bas chez les ostéoporotiques :

- DHEA - 12,9 microg.% contre 27,9 microg.% (témoins)
- Cortisol - 8,6 microg.% contre 13,2 microg.% (témoins)

Il existe donc bien une différence endocrinologique entre les femmes ménopausées ostéoporotiques et les femmes indemnes.
L'auteur en conclue que cette carence en androgènes et cortisol induit une résistance relative à la calcitonine, hormone inhibant la résorption osseuse par l'ostéoclaste. Hypothèse qui semble vérifiée par l'expérimentation animale faite par l'auteur chez le rat castré et surrénalectomisé (avec apport artificiel de cortisone). Cette résistance relative à l'action de la calcitonine devant être interprétée selon lui comme une diminution de la sensibilité de l'os à cette hormone chez les sujets présentant une carence en hormones sexuelles.

Entreprenant une expérimentation chez l'homme (HOLLO, SZUCS, STECZEK (60), les auteurs cherchent à savoir si les troubles mis précèdement en évidence peuvent être tenus pour responsables de la survenue de l'ostéoporose. Ils concluent au rôle déterminant de la carence en hormones sexuelles d'origine surrénalienne, "l'arrêt du fonctionnement ovarien lors de la ménopause, détermine la décompensation de la carence en hormones sexuelles et l'activité de la calcitonine endogène diminue".
Les auteurs font ensuite remarquer que cette théorie est susceptible d'expliciter l'ostéopénie physiologique du sujet âgé.

Ils concluent leur travail en se montrant favorables à un traitement très précoce par les hormones sexuelles administrées indéfiniment puisque ce traitement, corrigeant le vice métabolique, ne permet pas de restaurer la masse osseuse perdue.
Cette théorie, si elle apporte un point de vue nouveau ne fait cependant pas l'unanimité et NORDIN en particulier ne pense pas que la calcitonine puisse jouer un rôle important dans la régulation de la réserve calcique (184g). L'opposition entre ces deux auteurs n'est cependant pas totale et ne porte que sur les mécanismes intermédiaires, puisque tous deux concluent en faveur de l'effet inhibiteur des stéroïdes sexuels sur la résorption osseuse.

Nous retiendrons la vision pathogénique synthétique exposée par G. KAPLAN, qui fait de l'ostéoporose post-ménopausique le résultat de 4 facteurs :

1. Le vieillissement osseux, et nous avons vu les conclusions de HOLLO et coll.
2. La carence calcique chronique du sujet âgé, pouvant résulter d'une dif-

ficulté d'absorption ou d'un défaut d'apport, ou des deux à la fois.

3. Le rôle joué par les hormones sexuelles anabolisantes, précisé expérimentalement chez l'animal, puis peut-être chez l'homme par HOLLO et par l'action thérapeutique favorable de ces hormones (androgine, oestrogine).
4. Le rôle aggravant de la ménopause, statistiquement très évocateur, où là encore les travaux expérimentaux peuvent apporter une explication à la brusque aggravation de l'ostéopénie physiologique.

En conclusion de quoi, G. KAPLAN souligne que : "La ménopause provoque une réduction rapide de la masse osseuse ... Toute perturbation du métabolisme phospho-calcique qui serait insuffisante pour provoquer une ostéoporose chez un adulte jeune, peut faire basculer la masse osseuse d'une femme ménopausée dans les limites de l'ostéoporose". L'auteur considère finalement l'ostéoporose post-ménopausique comme "la forme précoce de l'ostéoporose sénile".

En conclusion, ce que l'on sait actuellement de la pathogénie de l'ostéoporose, souligne le rôle important joué par le déficit hormonal ovarien qui s'instaure à la ménopause dans la génèse de cette affection, en association cependant avec une altération de la structure osseuse et du métabolisme phospho-calcique lié au vieillissement.

Si l'on admet pleinement les théories pathogéniques actuelles, la prophylaxie de l'ostéoporose post-ménopausique par une hormonothérapie substitutive semble concevable comme tend à le démontrer une série de WALLACH et HENNEMAN citée par VIGNALOU (170), de 27 femmes ménopausées traitées par oestrogènes pendant 4 à 25 ans.

Bien que cette idée fut niée par P. PUNDEL en 1969 (127) il semble actuellement possible de penser comme VIGNALOU, LEMARCHAL et LAURENT (171), que "sans que l'on sache exactement comment ils agissent ..., les oestrogènes ont un rôle certain dans la génèse de l'ostéoporose féminine."

C'est là une notion que l'on retrouve très souvent dans la littérature actuelle et cet argument soutient en partie un bon nombre d'attitude thérapeutiques dont celles de DAVIS (25), DUPAY (33), L. GREGOIRE (49), H.P. KLOTZ (70), P. LUMBROSO (83), LAMBILLON (77), ROGERS (138), LAURITZEN (184a), MAUVAIS-JARVIS (92), NETTER et MILLET (100), NORDIN (184g), ROZENBAUM (146), et WILSON (179)

5. ARTERIOSCLEROSE

La morbidité et mortalité par artériosclérose constituent le second grand problème pathogénique survenant à la post-ménopause. C'est une question fort étudiée, qui ne manque à aucun travail s'attachant aux problèmes thérapeutiques de la ménopause.

Cette attention est justifiée par le fait devenu classique et d'observation commune, de l'aggravation subite, que semble subir la mortalité et la morbidité par artériosclérose chez la femme après la ménopause.

Ici comme ailleurs il semble logique de vouloir rechercher quels sont les rapports qui s'établissent entre la maladie artérielle et la carence oestrogénique d'une part, de vouloir en tirer une attitude thérapeutique et préventive d'autre part.

Si l'étude pathogénique de l'athéromatose appartient au cardiologue, le traitement hormonal de la ménopause préoccupe le gynécologue, et leurs deux domaines ici se rejoignent. Quels arguments , le premier peut-il apporter au second, c'est la question qui nous intéresse ici.

Nous ne reviendrons pas sur les notions statistiques établissant les différences de morbidité entre l'homme et la femme aux différents âges de la vie, nous en avons vu l'essentiel au chapitre des fréquences, elles sont admises par tous les auteurs et ne font que poser le problème.

Le lipidogramme est le second élément de l'ensemble. La plaque d'athérome contient des lipides, les lipides sanguins se dosent facilement, et cette étude montre les différences qui séparent l'homme de la femme en période d'activité génitale, puis les variations qu'il subit après la ménopause et sous l'influence de l'oestrogénothérapie.

Ainsi sait-on que :

Le lipidogramme de la femme en période d'activité génitale diffère de celui de l'homme du même âge :

- le taux de cholestérol est plus bas chez celle-ci.
- le cholestérol est retrouvé en plus grande quantité dans les lipoprotéines alpha, dites de haute densité optique que dans les beta-lipoprotéines, de faible densité.

- l'électrophorèse de ces lipides montre donc chez elle un taux d'alpha-lipoprotéines plus élevé et un taux de beta-lipoprotéines plus bas.
- les rapports cholestérol/phospholipides et beta/alpha lipoprotéines sont plus bas chez la femme que chez l'homme.
- le taux des triglycérides est également plus bas chez elle que chez l'homme.

Après la ménopause, que celle-ci soit spontanée ou chirurgicale, ou spontanément précoce, le lipidogramme féminin se rapproche de celui de l'homme, cholestérol, rapport beta/alpha, rapport cholestérol/phospholipides s'élèvent de même que le taux des triglycérides.

Ainsi, si VIGNALOU (170) et de nombreux auteurs avec lui, en concluent que la formule lipidique de la femme jeune est la meilleure protection contre l'arthérome, GILBERT-DREYFUS et BIGORIE (42) font remarquer que tous les élements doivent entrer en ligne de compte, acides gras et triglycérides en particulier, et jettent un doute sur les résultats précèdement exposés en précisant à la suite de J.L. GENNES qu'en matière d'électrophorèse des lipides, on ne doit faire confiance qu'à la rhéo-électrophorèse sur tube vertical.

Un autre élement fréquemment rapporté dans la discussion est représenté par l'étude de la fréquence de l'artériosclérose, en fonction de l'âge de survenue de la ménopause spontanée ou iatrogène. Ainsi à la suite des travaux de HIGANO, ROBINSON et COHEN (chez la femme castrée), MILLOT, DAUX et SNAJDERMAN, il est admis que l'artériosclérose coronaire voit sa fréquence très nettement augmenter après castration chirurgicale ou ménopause précoce. PUNDEL fait remarquer que ces études reposent sur un nombre relativement faible de sujets, et cite l'étude nécropsique de WILLIAM et NOVAK, où les auteurs ne retrouvèrent aucune différence de fréquence des lésions des artères cardiaques et thoraciques entre un groupe de femmes castrées et un groupe témoin non castré.
Cette étude est à rapprocher de celle de PARISH et coll. (120), dans la mesure où elles se complètent. En effet les auteurs étudiant 80 autopsies de femmes castrées mènent une enquête comparative avec 80 femmes témoins. Ils mettent ainsi en évidence deux faits importants :
- la castration ne semble se compliquer de lésions artérioscléreuses excessives par leur fréquence, que lorsqu'elle est pratiquée plus de 10 ans avant la date présumée normale de la ménopause. (femmes castrées 10 ans ou plus avant l'âge de 50 ans).

- les lésions apparaissent en moyenne 14,4 années après la castration.
- les auteurs expliquent par ces différences la contradiction apparente que l'on peut relever dans les études nécropsiques de NOVAK et de ROBINSON, HIGANO et COHEN dont les résultats s'opposent. Il faut donc tenir grand compte de l'âge auquel est survenue la castration et comparer à ce point de vue des groupes cohérents.

A ces arguments, PUNDEL oppose une étude menée par RITTERBAND, JAFFE, DENSEN et coll.(131), qui tend à démontrer que l'incidence des troubles cardiovasculaires est identique chez les femmes hystérectomisées, et ce, que l'intervention ait ou non conservé les ovaires.
KLOTZ (70), MILLET et NETTER (100) de leur côté croient à l'action préventive des oestrogènes vis à vis de l'athérome, se reférant aux travaux précités, ceux de HIGANO et ROBINSON en particulier.

Ainsi, de ces données statistiques, chacun peut tirer l'argument et le contre-argument. Il se peut fort bien que des résultats qui semblent cohérents ne soient pas du tout comparables, le contraire est également possible et la précision apportée par l'étude de PARRISH et coll. le démontre assez bien.

L'action des oestrogènes sur les lipides sanguins est un autre point d'où viennent de nombreux arguments. Cette question est actuellement beaucoup étudiée, non seulement chez la femme ménopausée ou castrée, mais aussi chez la femme plus jeune depuis l'usage étendu de la contraception hormonale. Nous citerons seulement ici les travaux princeps d'EILERTS en 1949 sur le cholestérol, puis ceux de FURMAN et coll., de OLIVER en 1969 sur les lipoprotéines et les triglycérides, de DAVIS et TETER chez des femmes ménopausées, de ROBINSON et LEBEAU sur la coagulation et les oestrogènes, de ROBINSON chez la jeune femme, ceux de de GENNES, TURPIN, TRUFFERT, SEAL et DOE, AUREL et CRAMER chez la femme utilisant des contraceptifs oraux.

Ainsi, admet-on actuellement que les effets de l'oestrogénothérapie sur le lipidogramme varient chez la femme selon qu'elle est ménopausée ou en activité génitale, également en fonction des doses et des corps utilisés.

C'est ainsi que chez la femme ménopausée l'oestrogénothérapie réduit :

- légèrement le taux de cholestérol total.
- le taux des beta/lipoprotéines.
- le rapport cholestérol/phospholipides.
- le rapport beta/alpha lipoprotéines.

Elle élève par contre :

- le taux des triglycérides et des lipoproténines de très faible densité optique (rapport modifié).
- le taux des phospholipides (rapport modifié).

Chez la femme en période d'activité génitale prenant des contraceptifs oraux, associant les plus souvent un oestrogène et un progestatif de synthèse, dont l'androgénicité éventuelle doit rester à l'esprit, ainsi que le fort dosage des préparations contraceptives relativement à ceux que l'on emploie chez la femme ménopausée, on peut observer :

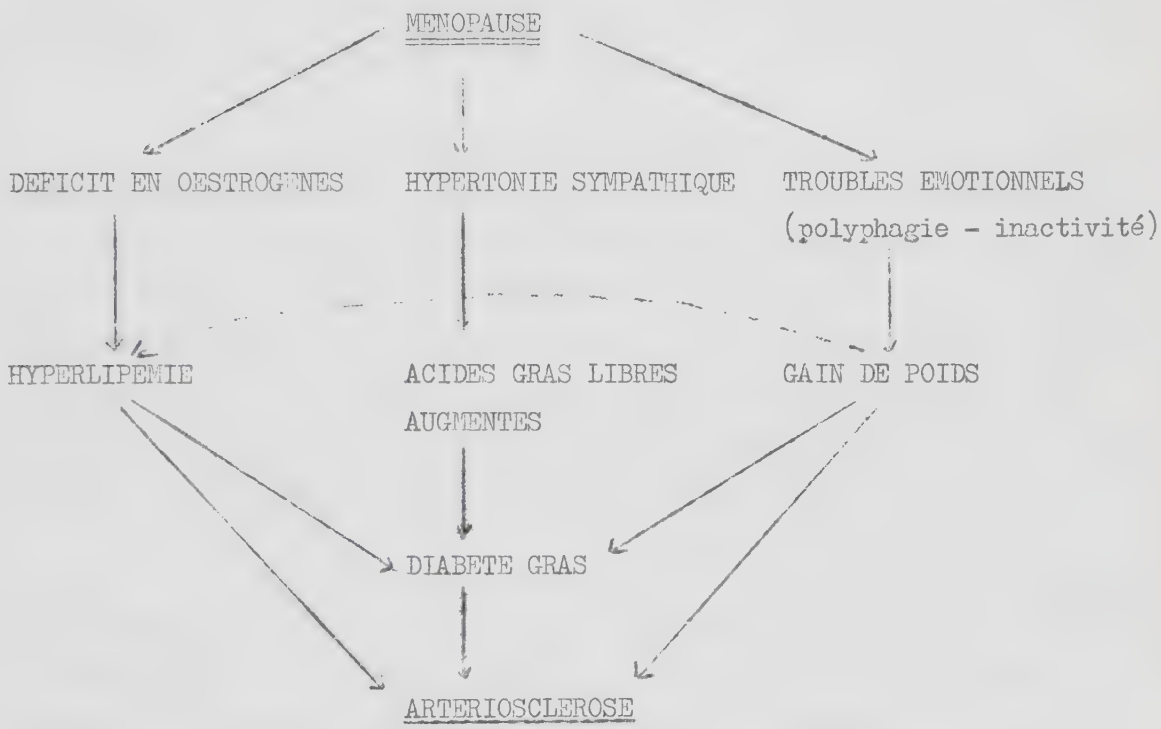
- discrète mais significative augmentation de cholestérol total.
- élévation des triglycérides et des lipoprotéines de très faible densité optique.
- diminution des lipoprotéines de haute densité optique, dites alpha-lipoprotéines.

Le mécanisme de ces modifications reste inconnu et les études faites concernant la synthèse hépatique des lipides par FEWSTER et coll. en 1967, NAKAMURA et coll. en 1968 s'opposent.
Chez la jeune femme les contraceptifs oraux ont été rendu responsables d'une diminution de l'activité de la posthéparine-liprotéinelipase sérique. (HAZZARD et coll. en 1969)

Ainsi toutes les études précitées spéculent-elles sur le lien qui unit les troubles du métabo-lisme lipidique et l'artériosclérose. Or, nous savons bien que si ce lien semble exister, il n'est pas encore établi dans son mécanisme, loin de là, la pathogénie de l'artériosclérose ne concerne surement pas seulement le métabolisme de ces substances. Ainsi faut-il élargir la discussion aux autres facteurs, connus pour augmenter l'incidence de cette affection. Cette vision du problème est retenue par de nombreux auteurs dont E.R. NOVAK et R. PELKONEN (121), qui reprend dans une revue des aspects métaboliques de la ménopause, une étude de l'influence du climatère sur les factuers connus de l'athérome.

Cet auteur cite l'hyperlipidemie, mais aussi le diabète floride, faisant remarquer que le taux des triglycérides et la glycémie (à jeun ou post-prandiale) évoluent parallèlement chez l'homme de tous âges, et la femme ménopausée (travaux de ABRAMS).

Reconnaissant que les liens qui unissent le diabète et l'obésité à la ménopause sont encore mal établis (rôle de la balance calorique positive, insulinorésistance périphérique connue chez l'obèse) et sachant que la survenue de la ménopause ne modifie pas en principe les besoins en insuline des diabétique insulinodépendantes, l'auteur propose un schéma de l'interrelation pouvant être suspectée entre ménopause - diabète - artériosclérose et les facteurs associés comme l'augmentation du tonus sympathique et les troubles émotionnels (anxiété), que nous reproduisons ci-dessous :



Ce schéma a le mérite de placer les divers éléments les uns par rapport aux autres, de mettre bien en évidence la multiplicité des facteurs et leurs relations démontrées ou encore hypothétiques.

Enfin, dernier aspect de la question, l'action bénéfique possible de l'oestrogénothérapie sur l'évolution de l'artériosclérose

patente, son action prophylactique éventuelle sont et furent l'objet de nombreuses études, tant expérimentales chez l'animal que cliniques chez l'homme et la femme.

Ainsi si PUNDEL (127), NOVAK (117), VIGNALOU (170), DAVIS (25), GREENBLATT (48) entre autres reconnaissent que les études menées par LONDON et coll., RIVIN et DIMITROFF, qu'ils citent, chez l'homme traité aux oestrogènes (diethylstilboestrol) pour cancer de la prostate, de même que celle de KATZ et coll. chez le jeune coq soumis à un régime surchargé en cholestérol sont à verser à l'avantage des oestrogènes ; à l'opposé, ROZENBAUM (146) cite l'augmentation de la mortalité par accidents cardiaques et cérébraux rapportés dans des groupes semblables.

De même les expériences de GERTLER sur l'effet bénéfique de la castration chez l'homme sur l'évolution des lésions d'artériosclérose, sont-elles tempérées par les résultats contradictoires relevés dans d'autres séries par NOIRET.

De nombreux auteurs font également remarquer que si des résultats positifs on été obtenus après oestrogénothérapie chez des hommes atteints d'infarctus du myocarde (prolongation de la survie), ces résultats ne sont pas parallèles aux modifications, décrites comme favorables du lipidogramme, les résultats, les meilleurs ayant été obtenus avec les oestrogènes conjugués équins. On sait que MAMMORSTON et coll. (89), ainsi que ROBINSON (133) ont montré que ces composés étaient moins actifs sur le lipidogramme que l'ethinyloestfadiol ou le stilboestrol.

De son côté DAVIS (25) met à l'avantage de l'oestrogénothérapie, les résultats de HIGANO, ROBINSON et COHEN (59) chez la femme castrée (26 cas d'artériosclérose coronaire chez 102 femmes castrées non traitées, 3 seulement sur les 45 traitées par oestrogènes).

PUNDEL (127), reprenant les deux études faites par le service médical des Veterans Américains (qu'il considère comme la seule étude actuellement connue, dont les conclusions soient acceptables du point de vue aussi bien médical que statistique), fait remarquer que les résultats favorables sur le cancer de la prostate sont contre-balancés par une élévation de la mortalité par accidents cardiovasculaires ; le même service ayant démontré par ailleurs que le traitement à long terme par oestrogènes

conjugués ne semble diminuer ni la récidive ni la mortalité par infarctus cérébral ou myocardique.
L'auteur termine en indiquant la nécessité d'une étude similaire chez la femme en utilisant le fichier de la Sécurité Sociale, afin de disposer d'un nombre de cas suffisant.

En conclusion que peut-on dire. Il est tentant de suivre GILBERT-DREYFUS et BIGORIE :
"La première conclusion que l'on puisse tirer de tant de données contra-dictoires, c'est qu'il est impossible de conclure ....."

En effet, bien que VIGNALOU et coll. (170), TETER et coll. (166), NETTER et coll. (100), sans parler de WILSON (179), fassent preuve d'un certain optimisme, la plupart des auteurs reconnaissent que l'on manque actuellement d'arguments et de données sur la pathologie de l'artériosclérose pour conclure définitivement.

Ainsi R. PELKONEN (121) conclue-t-il que de larges études prospectives sont nécessaires pour résoudre ce difficile mais important problème et que deux questions clé restent posées sur l'athérogénèse post-ménopausique :
Quel est le rôle que joue la carence en oestrogènes ?
Quelle est la valeur préventive de l'oestrogénothérapie substitutive ?

6. LES CANCERS GENITAUX HORMONODEPENDANTS.

Trois lésions cancéreuses génitales nous intéressent ici dans leurs rapports avec le traitement de la ménopause. Ces cancers, que l'on nomme hormonodépendants sont :

- le cancer de la vulve.
- le cancer de l'endomètre.
- le cancer du sein.

Le terme d'hormonodépendance doit être pris dans le sens large et est utilisé de nos jours plus pour marquer la relation qui paraît exister entre des modifications hormonales sexuelles et l'apparition de ces cancers, que pour établir une relation directe de cause à effet.

Dans cette optique nous allons essayer de dégager ce qui peut à l'heure actuelle, dans ce que nous connaissons de cette pathologie, apporter des éléments à la discussion du traitement de la ménopause.

Se posent dès lors deux questions globales que l'on appliquera à ces différents néoplasmes :

- La ménopause déclenche-t-elle des conditions hormonales favorables à l'éclosion de ces cancers ?
- Quelle peut être l'influence d'une thérapeutique hormonale, particulièrement oestrogénique. Peut-elle être aggravante, déclenchante ou préventive ?

A. LE CANCER DE LA VULVE.

Ce cancer rare, puisqu'il représente 3 à 5% de tous les cancers de l'appareil génital féminin et qu'il vient de ce fait au quatrième rang de ceux-ci, possède des particularités étiologiques qui suggèrent son hormonodépendance.

C'est un cancer de la femme âgée, apparaissant 8 fois sur 10 après 60 ans, avec un maximum de fréquence se situant entre 65 et 70 ans, âge où la sécrétion oestrogénique est à un très faible niveau, on remarque que la fréquence de ce cancer augmente avec l'âge, si l'on se réfère à une population témoin et non au nombre total des cancers observés.
P. MULLER (104) fait remarquer que dans la plupart des statistiques le

nombre de cancers de la vulve survenant avant la ménopause est le plus souvent nul ou voisin de zéro. Ce même auteur insiste sur le fait que l'on retrouve fréquemment la notion d'une puberté tardive (après 14 ans) associée à une ménopause relativement précoce (avant 45/46 ans). Les chiffres cités sont les suivants :

WEGHAUPT	65% de puberté après 14 ans 38% de ménopause avant 46 ans
M. et D. DARGENT	51,4% de pubertés tardives 25,1% de ménopauses précoces
GOSLING	40% de pubertés tardives 24% de ménopauses avant 45 ans
ROBERT et PALMER	citent 40 à 50% de cas de ménopauses précoces dans le cancer vulvaire.

Tous ces chiffres sont remarquablement voisins. On retiendra également l'incidence élevée de la castration, MULLER (104) cite :

14 cas sur 38 pour MERILL
8 cas sur 133 pour GOSLING
13 cas sur 274 pour PILLERON
5 cas sur 97 pour LACOUR

Le second argument qui vient en faveur du rôle important joué par la carence oestrogénique est la notion admise par tous les auteurs qu'il s'agit d'un cancer se développant très fréquemment sur une lésion vulvaire préexistante, lésions dystrophiques vulvaires classiquement rapportées à l'hypo-oestrogénie de la femme âgée.
Ce sont le Kraurosis-vulvaire et le lichen scléro-atrophique , puis la leucoplasie vulvaire qui peut être la conséquence de ces lésions, et où l'on retrouve le rôle prépondérant du prurit et du grattage consécutif.
Actuellement, si les dermatologues reconnaissent le caractère favorisant de la carence oestrogénique sur l'apparition de ces dystrophies, ils insistent sur l'absence de troubles hormonaux évidents comme le prouvent les examens pratiqués par J.J. MEYER de SCHMIDT. J. HEWITT insiste sur le fait que cette théorie hormonale ne peut être seule en cause comme en témoignent les

faibles résultats obtenus avec les oestrogènes, les androgènes ou les progestatifs dans la cure des dystrophies vulvaires précitées. Notion que l'on retrouve entière en ce qui concerne le cancer de la vulve, la faible place qu'y tiennent les oestrogènes y est reconnue par tous.

A côté du rôle attribué à la déficience oestrogénique post-ménopausique, le terrain étiologique de ce néoplasme se caractérise par des faits bien connus,

- fréquence du diabète associé (10% des cas en moyenne) et de l'hypertension artérielle.
- fréquence de l'association à un second cancer (succession fréquente avec le cancer du col utérin en particulier, de 7 à 20% des cas selon les auteurs).

Si, donc, la responsablilité relative de la carence oestrogénique est reconnue actuellement dans la génèse du cancer vulvaire, cette notion ne peut, dans les limites de nos connaissances actuelles, servir de base partielle au traitement de la ménopause, il semble actuellement plus réaliste de bâtir la prophylaxie du cancer de la vulve sur le traitement précoce de ses dystrophies, où, nous l'avons vu, l'hormonothérapie n'est que d'un inconstant secours.

B. LE CANCER DE L'ENDOMETRE.

Des trois néoplasies envisagées, l'adénocarcinome de l'endomètre est de l'avis de tous les auteurs, celui qui peut être considéré comme le plus certainement hormonodépendant. C'est à son sujet que l'on observe les discussions et les études les plus nombreuses, cherchant à mettre en évidence les rapports réels qui se créent entre l'oestrogénothérapie et les cancers génitaux féminins, nous serons donc amenés à envisager dans ce chapitre une bonne partie des problèmes que soulève cette importante question.

Ces problèmes peuvent être rassemblés sous quatre rubriques concernant respectivement :

- le rôle du terrain hormonal, carcinologique et général, premier pas vers l'accusation portée contre les oestrogènes.
- le rôle joué par la progestérone et les progestatifs de synthèse.

- les corrélations qui existent entre l'hyperplasie endométriale et le cancer de cette muqueuse.
- les notions pathogéniques actuelles et leur incidence sur la thérapeutique hormonale de la ménopause.

Le rôle du terrain hormonal tout d'abord.
Pour P. MULLER : "Le cancer endométrial est le seul cancer génital de la femme méritant pleinement le qualificatif d'hormonodépendant, car survenant dans une ambiance d'hyper-oestrogénie constante et caractéristique".
Ici, la plupart des auteurs citent des arguments expérimentaux et des faits d'observation clinique, qui pour nombre de ceux-ci sont devenus classiques.

Expérimentalement, le rapprochement entre hyperoestrogénie et cancer de l'endomètre fut fait il-y-a 35 ans par GREEN, observant des des lapins stérils après toxémie gravidique. Ces animaux qui présentaient un état anovulatoire et une hyperoestrogénie relative, développèrent une hyperplasie, puis un cancer de l'endomètre. Ce même auteur nota que ce cancer ne prenait sur des lapines saines de même souche que si celles-ci étaient soumises à une imprégnation oestrogénique artificielle intense.

Puis vinrent les expériences de PFEIFFER, qui, implantant chez la ratte un testicule (dès la naissance) reproduit un état d'oestrus permanent proche du syndrome de Stein-Leventhal. Cet auteur observe alors fréquemment l'apparition d'un cancer endométrial.

BURROWS et HORNING constatent que l'administration prolongée d'oestrogènes chez la lapine entraîne régulièrement le développement du même cancer endométrial.

GRIFFITH et coll. d'une part, TAKI et coll. de l'autre démontrent l'effet favorisant des oestrogènes, nécessaires au développement du cancer de l'endomètre induit par le methylchloranthrène, l'un chez la lapine, l'autre chez la souris.

A ces expériences animales caractéristiques s'opposent les faits observés chez la guenon, plus proche malgré tout de la femme par sa physiologie sexuelle. Ainsi, chez cet animal l'administration intensive d'oestrogènes n'induit-elle qu'une hyperplasie endométriale sans apparition de tumeur maligne. Les hypothèses avancées pour expliquer cette

différence de réceptivité de l'endomètre de la guenon vis à vis des oestrogènes, d'autre part la durée relativement courte des expériences eut égard à la durée de vie des singes.

LARSON de son côté observa la même différence de comportement entre souris et lapine d'une part, guenon d'autre part en ce qui concerne le cancer du col.

Tous les auteurs s'accordent pour retenir de ces expériences le rôle favorisant des oestrogènes sur l'apparition du cancer de l'endomètre, notamment celui d'un état oestrogénique persistant absolu ou relatif suffisamment prolongé. Cependant des réactions purement opposées peuvent s'observer dès que l'on change d'espèce animale et ce fait, bien connu, doit inciter à la prudence lorsque l'on transpose les résultats de l'animal à l'homme, comme y insistent notamment NOVAK et WILSON (116).

Qu'en est-il chez la femme ? Un certain nombre de faits observés en clinique humaine sont rapportés depuis longtemps, suggérant le rôle important joué par le terrain.
On sait que, si le cancer de l'endomètre survient dans 75% des cas après la ménopause, 15% à la ménopause et 10% chez la femme règlée (NOVAK), l'âge moyen de survenue de la ménopause semble plus élevé chez les femmes atteintes de cancer de l'endomètre ; cette notion est pour P. MULLER "un signe d'alarme impliquant une surveillance soigneuse."
On retrouve par ailleurs l'association connue du syndrome de Stein-Leventhal et des syndromes dystrophiques ovariens apparentés et du cancer de l'endomètre. Ces syndromes ont en commun un état anovulatoire tôt installé après la puberté et responsable d'une hyperoestrogénie relative par alutéinie. Ainsi, dans 25% des cancers de l'endomètre développés avant la ménopause, un tel syndrome anovulatoire est-il retrouvé dans les antécédents (JACKSON et DOCKERTY, KAUFMAN, ABBOTT et WALL). Récemment, NOVAK (118) rapporte l'opinion de KISTNER, selon laquelle des atypies endométriales marquées sont susceptibles de regresser après traitement du syndrome Steinien par le clomiphène, si celui-ci parvient à induire l'ovulation.
De telles observations se retrouvent périodiquement dans la littérature et récemment deux cas furent rapportés par AKSEL, COLSTON-WENTZ et SEEGAR-JONES (4). Il s'agit de deux patientes de 24 ans, traitées pour stérilité primaire anovulatoire présentant une hyperplasie adénomateuse de l'endomètre dont une développa un adénocarcinome endométrial. Ces deux patientes furent

règlées respectivement à 16 et 12 ans, la durée maximale de l'hyperoestrogénie relative observée ici est donc de 12 ans. Ces deux cas ne sauraient avoir de valeur statistique s'ils ne s'ajoutaient à ceux déjà rapportés. NOVAK remarque à ce sujet que STEIN lui-même n'a jamais observé une telle association en 25 ans d'expérience, et l'auteur note que la diligence de STEIN à dépister et à traiter son syndrome n'y est peut-être pas étrangère. De même la fréquence de l'association d'une telle néoplasie avec une tumeur de la granulosa (15 à 20% des cas) fut rapporté par NOVAK, il-y-a 20 ans.

Une corrélation significative a également été recherchée par plusieurs auteurs entre les taux des oestrogènes urinaires et le cancer endométrial. En ce domaine les travaux de HUSTIN et GREGOIRE (61) s'opposent à ceux de HAUSKNECHT et GUSBERG (53). Par contre DILMAN et coll. (30) notent une augmentation de l'excrétion des phénolstéroïdes totaux et non des trois oestrogènes physiologiques, ce qui leur fait accuser la surrénale d'être à l'origine de cette sécrétion oestrogénique excessive après la ménopause.

Dans le même ordre d'idée il faut noter les enquêtes menées par incubation et étude histochimique d'ovaires chez des femmes ménopausées atteintes de cancer de l'endomètre. Ainsi NOVAK, GOLDBERG, JONES et O'TOOLE (118) examinent de la sorte les deux ovaires de 36 patientes (18 castrées pour affections bénignes et 18 pour hyperplasie ou cancer de l'endomètre) relèvent-ils 8 cas de cancer lorsque l'ovaire présente in-vitro une évidente stéroïdogénèse contre 2 sur 18 lorsque cette activité n'existe pas in-vitro. Ainsi le cancer serait-il plus fréquent lorsque le stroma paraît actif.

De leur côté HAUSKNECHT et GUSBERG (53), étudiant les métabolites urinaires des oestrogènes tritiés chez 51 femmes ménopausées mettent-ils en évidence un taux d'oestriol plus bas dans le groupe de patientes cancéreuses (34 cas) par rapport à leur groupe témoin (17 cas). Ils mettent cette constatation en parallèle avec l'observation animale qui a montrée que l'oestriol inhibe la liaison de la 17-beta-oestradiol avec les protéines spécifiques de l'endomètre et possèderait de ce fait une action protectrice vis à vis de l'oestradiol.

Par contre PLOTZ, WIENER, STEIN et coll. (124) ne retrouvent pas de différence entre la sécrétion stéroïdienne de l'ovaire incubé in-vitro des femmes atteintes de carcinome endométrial et les autres.

En clinique cette question soulève le problème de l'origine des oestrogènes après la ménopause. Question très débattue et non encore complètement élucidée. Si le rôle de la surrénale est le plus anciennement évoqué comme le laisse supposer les observations faites chez la femme castrée et les résultats du freinage par le dexaméthazone, cette sécrétion surrénalienne n'explique pas tout et les oestrogènes de la femme ménopausée peuvent trouver leur source dans d'autres secteurs endocriniens ovariens ou périphériques, susceptibles d'entrer en jeu dans certaines conditions pathologiques. L'activité d'un secteur endocrinien stéroïdogénétique ne pouvant être isolée de l'activité des autres secteurs endocriniens (de GENNES).

Cette année (1974), RADER et coll. (130), pratiquant des dosages plasmatiques de l'oestrone et de l'oestradiol ne mettent en évidence aucune différence entre des femmes ménopausées spontanément et des femmes castrées par chirurgie ou radiothérapie (oestrone 41 picog./ml., oestradiol 13 picog./ml.). De même, les trois dosages qu'ils firent par ponction de la veine ovarienne suggèrent une origine périphérique extra-ovarienne à cette production oestrogénique.

Récemment le stroma ovarien a été suspecté, et si l'on sait qu'après la ménopause son activité est essentiellement orienté sur la production d'androgènes en petites quantités, on sait aussi à la suite des travaux de SCULLY et COHEN, WOODRUF, SERMENT et coll. (155) que certaines cellules fonctionnelles de type mésenchymateux ou épithélioïde sont susceptibles d'être stimulées par HMG et de récupérer dans certaines conditions (notamment la présence de tumeur de nature diverse, non toujours malignes) un potentiel hormonal responsable d'hyperoestrogénie.

Concernant le terrain général et hormonal on retrouve constamment citée la notion de l'association d'un diabète, d'une obésité et d'une hypertension artérielle. Cette association à un terrain hyperoestrogénique n'est sans doute pas fortuite et les études récentes de GRODIN, SIITERI et Mac DONALD et DALLAS (50) sur les sources d'oestrogènes après la ménopause, apportent des éléments nouveaux très intéressants. Les auteurs ont montré que les oestrogènes mis en évidence après la ménopause sont notamment représentés par l'oestrone. Cette production privilégiée d'oestrone serait due selon les travaux de GRODIN et coll. à un vice métabolique.
On sait qu'il-y-a équilibre dans la transformation de l'androstènédione en oestrone d'une part, en testostérone, puis oestradiol, d'autre part,

l'androstènédione dérivant de la DHEA.

Les auteurs arrivent aux conclusions suivantes :

- Cet équilibre serait rompu en faveur de la transformation en oestrone, aromatisation de l'androstènédione en oestrone augmentant avec l'âge, celle-ci serait doublée après la ménopause.
- Il semble bien exister une corrélation positive entre l'augmentation de cette conversion et le poids des sujets.
- Cette conversion serait périphérique et pourrait bien se faire au niveau du tissus graisseux.

Ainsi, comme le remarque GAUTRAY (41), des anomalies du métabolisme des oestrogènes au delà de la ménopause semblent bien coïncider avec le profil que l'on reconnaît aux femmes qui sont menacées ou qui développent un cancer de l'endomètre.

Les derniers éléments que nous citerons dans cette discussion sont tirés des constatations faites après hormonothérapie substitutive par oestrogènes.

Ainsi des cancers de l'endomètre ont-ils été observés par de nombreux auteurs après oestrogénothérapie prolongée : GUSBERG et coll., MULLER et LEVY (105), OESTERGAARD (18 cas de cancer de l'endomètre chez 123 femmes traitées par oestrogènes pour ostéoporose), WALLACH et HENNEMAN (4 cas sur 292 femmes traitées par oestrogènes seuls).

A l'opposé, on a pu remarquer que la prise prolongée d'une association oestroprogestative administrée séquentiellement ne semble pas augmenter le nombre des cancers de l'endomètre, bien plus, cette association semble posséder une action préventive sur l'apparition de cette néoplasie comme le concluent TETER, POTOCKI et KLOS (166) à la suite d'une enquête aprofondie portant sur 14053 cas de traitements séquentiels. Les auteurs n'observent aucun cancer de l'endomètre, alors que le nombre prévisible calculé pour un tel groupe était de 24,8.

De même, dans un récent rapport sur oestroprogestatifs et cancer, VOKAER (173) fait-il remarquer que les travaux de RAVENHOT aux Etats-Unis ont montré un abaissement de la mortalité par cancer endométrial. Le chiffre pour 100.000 habitants étant passé de 1959 à 1968 de 6,5 à 5,5. Donc en 10 ans une diminution de 17%. Il se trouve que cette régression est notamment marquée dans les groupes d'âge 35 - 39 et 40 - 44 ans fréquemment utilisateurs d'oestroprogestatifs anticonceptionnels associés, très répandus au U.S.A. à partir de 1959.

Ainsi, actuellement tous les auteurs s'accordent-ils pour tirer de ces études nombreuses deux conclusions de grande importance :

1° Le rôle des oestrogènes exogènes, ou d'une hyperoestrogénie endogène relative, est indiscutablement favorisant sur l'apparition d'un cancer de l'endomètre, et ceci par l'intermédiaire du développement d'une hyperplasie de ce tissus, dont les frontières avec le cancer peuvent être floues. Nous reverrons cette question un peu plus loin.

2° La fréquence des cancers de l'endomètre observée en clinique est étroitement liée aux modalités de l'hyperoestrogénie. Ainsi pour que cette imprégnation oestrogénique soit carcinogénétique, on admet qu'il faut :
- qu'elle soit de longue durée.
- qu'elle soit ininterrompue sur plusieurs années, à un niveau suffisant en ce qui concerne la dose d'oestrogènes.
- qu'elle soit non associée à une imprégnation progestéronique soulignant aussi le rôle protecteur très important de la progestérone (et des progestatifs de synthèse) que nous allons envisager maintenant.

Le rôle joué par la progestérone et les progestatifs est suggéré par ce que l'on connaît de leur action sur l'endomètre.
On sait que les oestrogènes exercent par l'intermédiaire de l'activation des acides-nucléiques, une action proliférative sur les tissus hormono-récepteurs, cette action est nette au niveau de l'endomètre :
- épaississement de la couche fonctionnelle.
- multiplication des tubes glandulaires, avec transformation cylindrique de leur épithélium, coloration du protoplasme et multiplication des mitoses.
- oedème du stroma et mitoses nombreuses à ce niveau également, attestent de l'importante prolifération cellulaire, donc d'une activité mitotique indiscutable.

La progestérone et les progestatifs de synthèse ont non seulement une activité gestagène, mais aussi une activité anti-oestrogène au niveau endométrial.

L'activité gestagène de la progestérone naturelle est bien connue en physiologie, elle est caractérisée par la transformation sécrétoire des tubes glandulaires et par des modifications du stroma où domine le développement des vaisseaux spiralés. Cette activité est reproduite

par de petites doses de progestatifs de synthèse dérivés de la progestérone. L'activité anti-oestrogène fut d'abord suggérée par l'expérimentation animale. Activité inhibitrice de la progestérone sur le cancer endométrial de la souris et de la lapine induit par l'association méthylchloranthrène-oestrogène (TAKI et coll., GRIFFITH et coll.)

Puis de nombreuses observations cliniques chez la femme vinrent confirmer cette idée.
Regression de l'hyperplasie muqueuse lors du rétablissement des cycles ovulatoires chez les malades atteintes de syndrome de Stein-Leventhal.
Neutralisation de l'activité de l'oestrogène par le progestatif de synthèse contenu dans les contraceptifs oraux non séquentiels (l'association la plus repandue à cet usage étant l'éthinyloestradiol ou son 3-methyl-ether et un dérivé de la 19-nor-testostérone). Il est bien connu qu'au bout de quelques cycles l'endomètre de ces femmes est de type atrophique.

Enfin, depuis l'utilisation étendue en thérapeutique gynécologique des progestatifs de synthèse, leur action sur l'endomètre a été précisée :

- Action atrophisante mise à profit dans le traitement de l'endométriose, et de l'hypertrophie endométriale, ceci à des doses moyennes ou fortes administrées de façon continue et suffisamment prolongée.
- Enfin activité antimitotique et nécrosante par atrophie extrême mise en évidence d'abord expérimentalement sur des cultures de tissus néoplasiques endométrial et sur l'inhibition des greffes de tumeur.
  Puis en clinique humaine par la mise en évidence de leur activité à doses massives sur le cancer de l'endomètre et ses métastases. A doses élevées et prolongées les phénomènes de régression tumorale sont identiques quelque soit le progestatif administré ; ainsi que l'ont montré les travaux de KNAELE, KISTNER, SHERMAN, KENNEDY, VARGA et HENRIKSEN, ainsi que ceux de P. MULLER et notre Maître G. LEVY (106) :
  - Activité mitotique diminuée, puis arrêtée.
  - Vacuolisation du cytoplasme.
  - Epuisement de l'activité sécrétoire avec transformation cuboïdale des cellules des tubes ; donc atrophie glandulaire.
  - Acroissement du stroma interglandulaire avec décidualisation de ce stroma.
  - Puis nécrose tissulaire et atrophie progressive du tissus endométrial, plus ou moins étendue.
  - Nette tendance à une plus grande différentation du tissus néoplasique

entraînant un ralentissement de la croissance tumorale.

En conclusion, de quoi l'activité protectrice de la progestérone sur l'apparition d'un cancer endométrial chez les sujets prédisposés par une hyperoestrogénie exogène, ou endogène pathologique, est-elle retenue par tous les auteurs qui discutent du traitement hormonal de la ménopause.

Deux modes d'action complémentaires de toute évidence sont évoqués :

- Activité anti-oestrogène, antimitotique et atrophiante précitée. ROZENBAUM (146), MULLER (104), BARRAT (8), GILBERT-DREYFUS (42)et BIGORIE, GAUDEFROY (40), GREGOIRE (49), LAMBILLON (77), LAURITZEN (184a),VIGNALOU et coll. (171), TETER et coll. (166) en tiennent compte dans le choix des modalités thérapeutiques.
- L'action prohylactique de la desquamation périodique de l'endomètre est le second argument complémentaire. Cette notion est très soutenue par R. WILSON (180). Elle justifie selon lui la prescription d'une substitution hormonale mixte, séquentielle, provoquant un cycle endométrial artificiel. Il semble bien sûr logique de penser qu'un endomètre qui prolifère puis desquame régulièrement après avoir subi une transformation sécrétoire est susceptible d'éliminer un certain nombre de cellules atypiques dans le "déluge de débris de sang et de fluides", que décrit WILSON à chaque pseudo-menstruation ainsi induite.
  Si ce phénomène cependant ne résume pas toute l'activité de la progestérone comme nous l'avons vu plus haut, il est cependant susceptible d'en compléter les effets. WILSON est suivi sur ce point par la plupart des auteurs actuels.

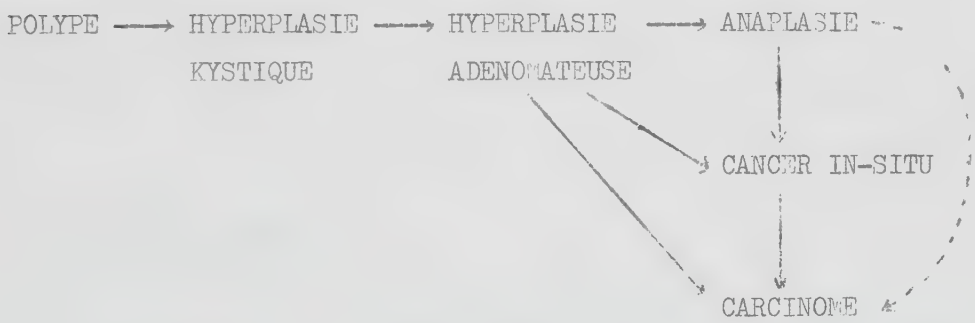
Nous terminerons ce chapitre consacré au cancer de l'endomètre en envisageant les problèmes que soulèvent les états hyperplasiques de cette muqueuse.
Nous avons vu en effet que l'activité favorisant sur l'apparition d'un cancer attribuée aux oestrogènes dans certaines conditions précises, passait par l'induction d'une hyperplasie endométriale, fréquemment associée au cancer en clinique humaine.
De même l'activité protectrice des progestatifs est-elle attribuée en partie à leur effet antimitotique et antioestrogénique freinant l'apparition de cette dystrophie.

La filiation éventuelle entre hyperplasie et cancer fait donc partie intégrante du cancer de l'endomètre.

De nombreux auteurs pensent actuellement comme P. MULLER que : "C'est indiscutablement l'hyperplasie de l'endomètre au cours de la post-ménopause qui est la lésion initiale obligatoire et qui, par transformation progressive devient peu à peu une lésion suspecte, puis franchement maligne".

Ces auteurs appuient leur conviction d'une part sur les études de terrain étiologique, que nous avons déjà vues, d'autre part sur les études statistiques de GUSBERG, COSCADEN et coll. pour qui une hyperplasie de la pré-ménopause multiplie par dix les chances de voir se développer un cancer endométrial dans la post-ménopause ; et de KUCHERA estimant de son côté que 25% des hyperplasies post-ménopausiques subissent une transformation carcinomateuse, enfin sur les cas cliniques, dont ils furent personnellement les observateurs, de transformation lente d'hyperplasie en cancer suivie par biopsie endométriale, telles les observations, notamment rapportées par P. MULLER et G. LEVY (105).

Ainsi le schéma de l'histogénèse du cancer de l'endomètre serait, tel que l'a décrit KISTNER :



Notons cependant que DE BRUX (17) considère l'hyperplasie glandulo-hystique comme une dystrophie assez rare et remarque que cet aspect ne présente pas d'anomalies nucléaires et ne subit en principe jamais de transformation maligne.

Par contre, l'hyperplasie adénomateuse (terme de GUSBERG) correspondant à l'hyperplasie atypique de CAMPBEL et BARTER, est elle une dysplasie autentique, c'est à dire selon DE BRUX une "lésion de

caractère souvent hyperplasique ou polypoïde comportant une multiplication des glandes avec un degré inhabituel d'activité prolifératrice de l'épithélium" que de nombreux histologistes nomment "carcinome in-situ" (HERTIG).

Ainsi la définition du cancer in-situ de l'endomètre est-elle encore différente selon les auteurs, les uns s'attachant au caractère localisé du processus (COSCADEN), les autres aux anomalies des glandes (HERTIG) ou aux anomalies cellulaires précises (BUEHL).
De fait, DE BRUX reconnaît avec TE LINDE, JONES et GALVIN, NOVAK et coll., qu'il cite, l'impossibilité d'un diagnostic précis de la malignité ou de la non-malignité des dysplasies endométriales.
Il remarque que le problème de l'histogénèse du cancer endométrial n'a pas été élucidé par l'étude de la zone de jonction entre dysplasie et cancer (travaux de NOVAK et YUI). Lui-même dit ne jamais avoir observé de zone de passage indiscutable entre les deux lésions sur des coupes in-toto d'utérus porteur d'un carcinome localisé.

Nous voyons donc que, si la filiation hyperplasie - dysplasie - cancer est fortement suggérée par l'observation clinique et expérimentale, elle n'a reçu encore aucune confirmation histologique indiscutable et qu'elle laisse toujours les pathologistes dans l'embarras diagnostique et le désaccord terminologique.

L'incertitude du clinicien en est donc la logique conséquence, celui-ci y est d'ailleurs habitué. OSLER l'a dit :
"La médecine est une science de l'incertitude et un art de la probabilité."

C. LE CANCER DU SEIN.

Evoquant l'observation classique de BEATSON et 1896, qui ne concernait cependant que deux cas, puis les expériences d'induction de cancer mammaire chez la souris par LACASSAGNE en 1932. ROZENBAUM note que la question de l'oestrogénodépendance du cancer du sein est en réalité infiniment plus compliqué que ne peuvent le laisser prévoir ces notions expérimentales.

En effet, bien que comportant assez peu de conclusions utilisables en pratique, les théories pathogéniques ne manquent pas à l'heure

actuelle pour tenter d'expliquer ces faits.

Nous nous attacherons surtout ici au rôle que peuvent jouer les hormones sexuelles féminines, nous citerons seulement les autres facteurs, puis nous essaierons de cerner les conceptions pathogéniques actuelles dans la mesure où celles-ci sont susceptibles d'influencer les choix thérapeutiques de la ménopause.

Cette hormonodépendance repose ici encore sur des arguments expérimentaux et des notions tirés de l'observation clinique, puis plus récemment de statistique de grande envergure. Expérimentalement, les faits sont devenus assez classiques.

Si les expériences de LASSAGNE firent en leur temps grande impression, on s'est rapidement aperçu que cette augmentation extrême de fréquence de cancer du sein de la souris sans oestrogénothérapie était également liée à d'autres facteurs non-hormonaux, tout d'abord à l'existence d'un virus présent dans le lait, dit "tumor milk factor" découvert par BITTNER, ainsi qu'à une indiscutable prédisposition génétique, puisque dans les mêmes conditions, des souris d'un lignée différente de C2H ou DBA par exemple, ne présentèrent aucune tumeur mammaire. Ces faits furent déjà propres à tempérer les opinions et le désir d'extrapoler rapidement de l'animal à la femme.
Il en fut de même chez le rat de souche Wistor, chez qui fut implanté des pellets d'oestrogènes.
De la même façon, si la fréquence du cancer mammaire est fortement augmentée chez le lapin sous oestrogènes, le hamster, le cobaye semblent y être beaucoup moins sensibles.
Chez le singe enfin, les oestrogènes seuls ou associés à des traumatismes locaux ou à des substances cancérigènes ne purent induire de néoplasie mammaire, même après 10 ans d'imprégnation hormonale à fortes doses. (GESCHICTER et HARTMAN)

Les expériences menées avec des associations oestroprogestatives ont données également des résultats discordants selon les animaux utilisés, mais suggèrent cependant un éventuel effet protecteur à fortes doses sur le cancer du rat induit par le DMBA (7-12 diméthylbensenthracène), ce sont les conclusions de WELSH et coll. confirmées par STEM et MICKEY (160). Chez la souris, par contre, aucun effet protecteur ne fut relevée par COEZY et RUDALL.

Ces faits expérimentaux semblent donc indiquer que l'action des oestrogènes sur le cancer mammaire des rats et souris est limitée à un rôle co-carcinogène, c'est à dire capable d'influencer la croissance de la tumeur mais incapable à elles seules d'en induire la naissance. (MAUVAIS-JARVIS)

Le rôle des stimulines hypophysaires fut le second volet du problème de l'hormonodépendance du cancer du sein. Cette hypothèse fut évoquée assez tôt lorsque LACASSAGNE démontra l'existance de modifications dans l'hypophyse de la souris développant des tumeurs mammaires sous oestrogénothérapie.
Ainsi LYONS et d'autres expérimentateurs démontrèrent-ils l'impossibilité d'induire par oestrogènes et DMBA de cancer mammaire chez les animaux hypophysectomisés, même chez les souris de race prédisposée porteuse du virus oncogène (facteur de BITTNER).

Le rôle particulier de la prolactine (ou LT) fut notamment mis en évidence lorsque l'expérience démontra chez la souris que cette hormone seule, sans oestrogènes, pouvait assurer la croissance maxima des tumeurs chez l'animal castré et surrénalectomisé.

Certains auteurs pensent enfin que la protection notée lors de l'administration d'oestro-progestatifs à la souris ou au rat serait due à une inhibition par effet feed-back négatif de la sécrétion hypophysaire de LT.

Cependant si l'on sait bien que LT est nécessaire au déclenchement de la lactation et à la vie du corps jaune chez le rat, son rôle est beaucoup moins connu chez la femme.

Chez l'humain cette hormonodépendance est tout d'abord suggérée comme le note VOKAER (173) par le fait qu'aucun cancer mammaire n'a jamais été décrit avant la puberté.
De même nous savons que 99% des cancers du sein touchent la femme contre seulement 0,7 à 1,6% pour l'homme ou la femme castrée (ROZENBAUM).

L'intérêt de la castration chez les femmes atteintes de cancer du sein est de nos jours très discuté, et les auteurs qui en conservent l'indication, ne la réservent qu'aux patientes en préménopause,

période ou peuvent être notées 20 à 25 d'améliorations.
On y associe par ailleurs le plus souvent une surrénalectomie bilatérale dans le but de supprimer la sécrétion oestrogénique résiduelle dont est capable cette glande.

A l'inverse les oestrogènes sont susceptibles d'induire une amélioration dans les cancers du sein de la femme âgée en carence oestrogénique accentuée. De même, si les oestrogènes sont utilisés depuis de longues années dans le traitement du cancer de la prostate chez l'homme, il n'a pas été notée une augmentation significative de la fréquence des cancers du sein dans les groupes traités, on cite ainsi 1 cas sur 1320 à Mayo-Clinic et 1 sur 17.000 pour van WINCKLE.
De même chez la femme l'oestrogénothérapie est-elle utilisée depuis 30 ans aux U.S.A., notamment très répandue en contraception orale. Or aucune étude statistique n'a pu mettre en évidence une augmentation de la mortalité par cancer du sein qui soit significative (ANDERSON et coll., RAVENHOLT).

Récemment (1974) une étude rétrospective a été menée par le Boston University Medical Center. Les auteurs ont étudié 5339 femmes post-ménopausées admises dans les 24 hôpitaux de la région de Boston. Ils retiennent 103 tumeurs du sein confirmés par biopsie, 51 cancers et 52 tumeurs bénignes. Estimant à 16.500 le nombre de femmes reçevant des oestrogènes et situées dans l'arrondissement de Boston désigné, les auteurs comparent l'incidence des tumeurs mammaires chez les groupes utilisant et n'utilisant pas d'oestrogènes. Les résultats sont :

- 35 cancers
- 32 tumeurs bénignes

} - pour 100.000 femmes

Les chiffres étant les mêmes au sein des groupes utilisateurs et non-utilisateurs d'oestrogènes, aucune relation statistiquement significative ne peut être établie entre l'oestrogénothérapie et les tumeurs du sein. (Alors qu'elle est positive pour la lithiase vésiculaire).

Nous rapprocherons de cette étude les grandes séries habituellement citées dans la littérature. Ce sont celles d'auteurs s'intéressant de longue date à cette question : MUSTACHI et GORDAN, WALLACH et HENNEMAN, BISHOP et MURRAY, WILSON, TETER et coll. Aucun de ces auteurs n'a observé d'augmentation de l'incidence du cancer du sein après hormonothérapie. Remarquons cependant que la plus grande série, celle de TETER est faite de sujets traités par méthode séquentielle, comme celle de WILSON d'ailleurs.

Les études faites par dosages biologiques cherchant à mettre en évidence une hyperoestrogénie absolue, ont montré dans leur ensemble et en période pré-ménopausique une tendance à la diminution de la sécrétion oestrogénique et notamment de l'oestriol. Cependant on remarquera qu'à cette période de la vie l'anovulation est fréquente et qu'il existe très fréquemment une hyperoestrogénie relative par déficit lutéal avec imprégnation oestrogénique continue. Or, plusieurs études étiologiques (GILLIAM et LOGAN) montrèrent que le cancer du sein survenait plus fréquemment chez des femmes paucipares ou stériles par anovulation. Cette notion semble confirmée par une récente étude de SWAIN-BULBROOK et HAYWARD (1974) (161). Etudiant le taux plasmatique de progestérone chez 37 cancéreuses du sein (25 débutantes, 12 tumeurs évoluées) et 341 témoins, ils relèvent un pourcentage d'anovulations significativement plus élevé chez les malades atteintes de tumeur avancée (progestérone plasmatique inférieure à 3 nanog./ml. entre le 18ème et 24ème jour du cycle). Il semble paradoxal que les pourcentages d'anovulations soient fort différents dans les deux groupes de cancéreuses (8% et 41,7%), dont l'âge moyen est comparable ; cependant cette étude illustre une théorie actuelle qui veut que le développement harmonieux de la glande mammaire demande que l'imprégnation oestrogénique soit périodiquement suivie d'une imprégnation par la progestérone. Cette théorie soutenue récemment par KORENMAN considère donc l'anovulation comme un élément prédisposant au cancer du sein.

Ce terrain semble d'ailleurs être le même que celui sur lequel s'observent les dystrophies bénignes de la glande mammaire, type maladie de RECKLUS (mastose polykystique). Cette communauté de terrain, pouvant rendre compte de la fréquence apparamment plus élévée du cancer chez les femmes porteuses de dystrophies mammaires.

L'action que de nombreux auteurs reconnaissent aux oestrogènes et à la progestérone sur la glande mammaire suggère la possible pathogénie de ces dystrophies :

- les oestrogènes développant les galactophores et induisant un certain degré d'oedème du conjonctif (augmentant la perméabilité capillaire).
- la progestérone réduisant l'activité proliférative des oestrogènes et induisant le développement sécrétoire des acini glandulaires.

Une hyperplasie du stroma ovarien, responsable d'une hyperoestrogénie post-ménopausique a ici encore été mise en cause, à la

suite notamment des travaux de SOMMERS, qui mirent en évidence une telle hyperplasie chez 83% des femmes mortes de cancer du sein, contre 37% chez une groupe témoin. Cependant plusieurs auteurs, dont MAUVAIS-JARVIS (82), font remarquer que les lésions mises en évidence ne correspondent pas à une augmentation de la sécrétion d'oestrogènes.

Enfin, actuellement de nombreux travaux sont en cours, visant à établir la responsabilité de la prolactine dans la génèse du cancer du sein de la femme. Nous avons vu les fondements expérimentaux de cette théorie chez l'animal. Chez l'humain, seuls existent actuellement les résultats contradictoires des dosages de cette hormone chez la femme atteinte de néoplasie mammaire. Récemment GORINS et NETTER ont fait faire par LHERMITTE et HUBINON des dosages radio-immunologiques de LT chez telles malades (46). Ils n'ont pas observé d'élévation de cette hormone chez 16 patientes atteintes de cancer avancé ou métastatique (taux moyen 263 mU.I.). Les auteurs concluent que cette étude est à poursuivre, notamment par des épreuves dynamiques de stimulation et de freinage.

On sait par ailleurs que la physiologie et le rôle exact de LT sont fort mal connus chez la femme, et de LIGNIERE et MAUVAIS-JARVIS (82) pensent que ses effets chez l'animal sont très semblables à ceux de LH chez la femme. Cette idée leur permet d'interpreter la courbe de fréquence du cancer du sein en fonction de l'âge, qui on le sait, présente deux pics nets, le premier vers 47 ans, le second vers 60 ans. Les auteurs pensent que le premier pic de fréquence pourrait bien être la conséquence de l'hyperproduction de LH à la pré-ménopause, fréquence ensuite diminuée par la chute du taux des oestrogènes à la ménopause, l'échappement à cette inhibition étant responsable du second pic de fréquence de la soixantaine.

Les auteurs en tirent des conclusions thérapeutiques sur l'influence bénéfique que pourrait avoir une freination hormonale de LH à la pré-ménopause, l'influence néfaste que pourrait avoir un traitement oestrogénique entre 47 et 54 ans, c'est à dire en phase de rémission spontanée, enfin à l'influence néfaste éventuelle de petites doses d'oestrogènes susceptibles de posséder un effet feed-back positif sur la sécrétion de cette gonadotrophine.
Cependant, si ces conclusions et ces hypothèses sont séduisantes, elles ne reposent actuellement que sur des bases dont le caractère spéculatif ne peut échapper à personne.

Par ailleurs il semble actuellement possible qu'un facteur génétique et un facteur viral oncogène puisse exister également chez la femme.

En conclusion, la majorité des auteurs s'accorde actuellement pour reconnaître qu'un relative hormonodépendance du cancer du sein est fortement suggérée par l'expérimentation animale et l'observation clinique. Le rôle des oestrogènes ne semble se limiter qu'à un effet cocarcinogène, c'est à dire favorisant l'action du carcinogène véritable.

De nombreux facteurs non-hormonaux encore mal précisés entrent de toute évidence en ligne de compte.

De la même façon, l'unanimité semble faite pour reconnaître le rôle aggravant que peut avoir une oestrogénothérapie sur un cancer mammaire débutant, une poussée évolutive pouvant alors se manifester. Ceci justifie pleinement la règle clinique qui veut que l'on examine attentivement les seins de toute patiente, candidate à l'oestrogénothérapie, à visé contraceptive ou substitutive à la ménopause. Une telle pratique possède en outre l'immense avantage de réaliser un dépistage accru des formes débutantes, dont on sait le bien meilleur pronostic après traitement précoce.

IV. INDICATIONS ET MODALITES THERAPEUTIQUES.

Cette seconde partie de notre travail nous fait entrer dans le vif de notre sujet. Elle ouvre la voie à de nombreuses questions. Quelles sont les réponses possibles à ces problèmes et comment les discuter munis des données de base que nous avons envisagées.
Nous aborderons ces multiples questions sous plusieures rubriques, nous permettant de classer les problèmes selon un point de vue restant pratique.

Ainsi serons nous amenés à exposer succesivement les questions que soulèvent :

- le traitement de la ménopause naturelle. En divisant ce chapitre en deux grandes parties, d'une part le traitement du syndrome ménopausique, de l'autre le traitement de la pathologie post-ménopausique (qui pose essentiellement le problème de sa prophylaxie), nous verrons d'ailleurs que ces deux chapitres se rejoignent finalement, mais ils ne sont pas discutés de la même façon.
- le traitement des ménopauses précoces, spontanées ou chirurgicales.

A. MENOPAUSE NATURELLE.

1. Les moyens thérapeutiques.

Sans préjuger ni de leur activité respective ni de leurs inconvénients, nous allons exposer ici les différents moyens thérapeutiques pouvant être mis en oeuvre.
Avant toute description, nous insisterons sur le fait que tout traitement de la ménopause ne peut évidemment être entrepris qu'après un interrogatoire complèt, un examen médical et gynécologique soigneux, comportant notamment l'examen clinique des seins et la réalisation de mammographies en cas d'anomalie clinique. De même un examen pelvien complèt avec réalisation systématique de frottis cytologique de dépistage, éventuellement colposcopie et biopsies du col utérin, ainsi que toute exploration nécessaire au diagnostic

d'une anomalie gynécologique. Particulièrement en cas de métrorragies ou de méno-métrorragies de cette période péri-ménopausique, des troubles fonctionnels étant à cet âge loin de résumer la cause des saignements, au contraire. Ces derniers resterons toujours un diagnostic d'exclusion de la pathologie néoplasique finement recherchée.

a) Les moyens non hormonaux.

Pouvant être utilisés seuls ou associés à l'hormonothérapie comme nous le verrons, ils sont soit médicamenteux, soit psychothérapiques, soit hydrothérapiques.

Les médicaments sont nombreux et d'impact variés. On y trouve :

- Les anxiolytiques et tranquillisants, barbituriques tel le phénobarbital à doses filées, soit le méprobamate, l'hydroxyzine, le chlordiazépoxide, l'oxazépam, le diazépam, le chlorazepate-dipotassique.
- des neuro-sédatifs plus puissants sont quelquefois utilisés tel la chlorpromazine, les dérivés de la Rauwolfia. Une association de Belladone Phénobarbital et d'Ergotamine a donné à LEBHERZ et FRENCH (78) d'assez bons résultats (Bellergal Sandoz).

- Dans le groupe des neuroleptiques le sulpiride (Dogmatil) a particulièrement été étudié par RUF et LANZA (148). On sait que ce produit possède expérimentalement une action modérée antigonadotrope (LANZA, PICARD, CARLON). L'activité de ce produit est sans doute due à une action sédative globale au niveau de l'hypothalamus. Les auteurs utilisent une posologie de 50 à 150 mg./24 h. per os et en cures prolongées de 3 à 12 mois.
  On sait que ce roduit induit quelquefois une galactorrhée (inhibition du PIF : Prolactin-inhibiting-factor-hypothalamique ?), les auteurs en ont observé une sur 56 femmes traitées.
- Dans le groupe des médicaments à action hypothalamo-hypophysaire se trouve le cyclofénil (Ondogyne). Certains s'étonneront que nous le citons dans ce groupe des médicaments non hormonaux. De fait ce corps, le bis-para-acétoxyphénil-cyclohexylidène méthane possède une activité oestrogène très faible (1/1000ème de celle du stilboestrol au test de RUBIN) et une activité anti-oestrogénique. Il ne possède aucune activité androgène. Cependant, nous le placerons à ce chapitre car il est généralement utilisé par des auteurs qui refutent l'hormonothérapie.

Il possèderait une action anti-gonadotrope, dite régulatrice du rapport FSH/LH, notamment par freinage de FSH. Il a été étudié par BONHOMME, COHEN et MERGER, NETTER et coll., SERMENT, SOUTOUL et coll., notamment. Dans cette indication la dose utilisée per os est de 400 à 800 mg./j. en cures de 10 à 20 jours ou plus. Sa tolérance est toujours excellente.

- La beté-alanine, acide aminé dépourvu de toute activité hormonale a pu être utilisé avec succès pour réduire les bouffées de chaleur (Abufène), par activité anti-histaminique semble-t-il.
- L'association de dihydroergocornine, dihydroergocryptine, dihydro-ergocristine en solution buvable (Hydergine), utilisée à la dose de 20 gouttes trois fois par jour, 20 jours par mois.

Enfin citons la phytothérapie : Extrait de marron d'Inde, hamamelis, citroflavonoïdes, pouvant être associés à la Vitamine C, sont administrés en cures discontinues. Ils ont quelques très bons résultats à leur actif sur les troubles vasomoteurs. La vitaminothérapie A, B_6 ou E est préconisée par quelques auteurs.

L'hydrothérapie peut être utilisé avec succès, de même que la climatothérapie ; elle reste cependant fort peu citée dans la littérature, mais il semble que ce soit là un phénomène général d'oubli actuel de cette thérapeutique. Nous en rapprocherons les bains froids et les douches froides bi-quotidiennes préconisées par CAHEN. (18)

La psychothérapie enfin. Nous n'avons en vue ici que la psychothérapie telle qu'elle peut être pratiquée par le médecin non-psychiatre. Elle consiste surtout en une psychothérapie dite de soutient. Elle est reconnue utile par la quasi totalité des auteurs. Elle consiste essentiellement à accueillir les doléances de la patiente avec bienveillance et patience, à lui expliquer en quoi consiste la ménopause, tenter d'écarter le mythe habituel du vieillissement, de la prise de poids inévitable, des troubles de la libido. Somme toute, lutter contre "l'image dévalorisant que la femme ménopausée se forme d'elle-même et qu'elle impose à son entourage". (HELD)
Ceci demande de prendre son temps, et comme le note PUNDEL : "c'est cette vitesse dans notre travail qui peut faire un tort énorme à la médecine moderne et aux malades, mais un bien énorme aux guérisseurs".
Nous noterons enfin ici l'effet certainement tranquillisant et favorable que peut avoir cette attitude patiente associée à un examen médical et gynécolo-

gique complet, particulièrement orienté vers le dépistage du cancer. On sait on outre la fréquence de la cancérophobie chez les patientes de cette âge, si elle paraît justifiée en partie, nous pensons qu'elle a mieux sa place en l'esprit du médecin qu'en celui des patientes.

En dernier lieu et bien que ce ne soit, par essence, pas un moyen thérapeutique, nous citerons le placebo. En effet, tous les auteurs s'accordent ici pour reconnaître son efficacité relative mais non négligable, à améliorer les bouffées de chaleur et les symptomes apparentés. On trouve courramment le chiffre de 25% d'effet favorable sous la seule action de ce "traitement". Nous n'avons pas l'intention ici de déprécier de cette manière les autres moyens thérapeutiques, mais cette notion est utile à connaître pour apprécier à leur juste valeur les pourcentages d'améliorations des troubles vasomoteurs (notamment) obtenus à l'aide de diverses médications.

b) Les moyens hormonaux.

OESTROGENES

Les oestrogènes tout d'abord puisque ces hormones sont au centre de la discussion. Le médecin trouve à sa disposition des composés utilisables localement, soit par voie générale entérale ou parentérale.

La voie générale :

L'ethinyloestradiol (Ethy 11, Ethinyl-oestradiol) est très actif par voie buccale et existe en comprimé dosés à 10 ou 50 microg. (ou gamma).

Le di-ethyl-stilboestrol (Distilbène-Stilboestrol) est une substance à caractère oestrogène mais ne possédant pas la structure stéroïde ; c'est à dire la squelette moléculaire aromatique cyclopentano-perhydro-phénanthrène encore dit stérone ou gonane. Il est présent dans le commerce sous forme de comprimés à 1 mg.

Les complexes oestrogéniques naturels (Prémarin-Equigine), association d'oestrogènes naturels (sulfated'oestrone, oestradiol, équiline, équilénine, dihydroéquiline, dihydroéquilénine) sulfoconjugués et hydrosolubles. Ces composés

sont produits par le jument gravide d'où leur nom d'équins. Ils sont prescrits en comprimés à 1,25 mg.

L'oestriol est un oestrogène naturel qui était peu utilisé jusqu'à ces dernières années car il passait pour fort peu actif. Cette caractéristique a été mise à profit récemment, on donne à ce composé l'avantage de ne pas faire proliférer l'endomètre et de ne pouvoir induire aucune métrorragie per-thérapeutique.

Il existe sous forme :

- d'oestriol naturel (Ovestin) en comprimés dosés à 250 microg.
- de di-hémi-succinate d'oestriol (Synapause) en comprimés dosés à 2 mg.
- d'autres formes on été expérimentées, tel le phosphate de Polyestriol (polymère d'oestriol et d'acide phosphorique) qui est utilisable par voie intramusculaire et est doué d'une action retard étalée sur 3 à 4 semaines. (LAURITZEN et coll., SJOSTEDT et coll.)

Utilisé depuis peu d'années en thérapeutique, l'oestriol suscite encore de nombreuses études biologiques, pharmacologiques et cliniques qui cherchent à préciser les propriétés originales de cet oestrogène et son efficacité réelle.

Son impuissance à développer l'endomètre, tout en assurant une imprégnation hormonale est la caractéristique la plus intéressante dans le domaine qui nous préoccupe. Les études faites sur ce point ont précisé les faits suivants :

- La stimulation et la desquamation de l'épithélium vaginal est assurée par l'oestriol. Un effet identique à celui obtenu par 10 mcg. d'éthinyl-oestradiol quotidiens a été obtenu par DEMOL et coll. (28)
  - avec 5 mg./j. d'oestriol pendant 2 semaines ou 2 mg./j. pendant 4 semaines.
  - la voie intra-musculaire étant relativement plus active, 10 mg. en 10 jours produisent la même stimulation vaginale que 75 mg. en 15 jours per os.
- L'endomètre contrôlé par biopsie n'a montré :
  Aucune prolifération (aspect atrophique) à PROOST et coll. (1969) de même qu'à DEMOL et coll., utilisant une dose de 1 à 2 mg./jour ; ainsi qu'à SJOSTEDT et coll. utilisant le polymère d'oestriol parentéral (157)
- Par contre une discrète prolifération a pu être observée par :
  DEMOL et coll. (28) utilisant la voie parentérale à la dose de 1 mg./j.

Les auteurs observent un oedème modéré du chorion et une augmentation de la hauteur de glandes.
HEUSER et STAEMMLER pratiquent des biopsies d'endomètre avant et après traitement (57), faisant ainsi la part de la stimulation oestrogénique endogène éventuelle. L'étude de ces auteurs permet de mettre en évidence une discrète stimulation endométriale directement proportionnelle à la dose d'oestriol administrée per os (1 fois sur deux avec une dose de 4 mg./j., 10 fois sur 13 avec une dose forte de 8 mg./j.) Les auteurs remarquent :

- que si cette stimulation existe, elle est en rapport direct avec la dose administrée.
- qu'elle reste cependant le plus souvent limitée, ne différant que par ce critère quantitatif de la stimulation induite par un oestrogène tel l'ethinyl-oestradiol.
- que la dose minimale pour induire cette discrète prolifération est en moyenne de 28 mg. de succinate d'oestriol.

Ainsi il apparaît que l'absence de métrorragies perthérapeutiques observées par tous les auteurs ayant utilisé l'oestriol ne signifie pas que cette hormone soit totalement inactive sur la muqueuse endométriale, mais seulement que son activité reste limitée, aux doses thérapeutiques usuelles.
LAURITZEN explique ce phénomène en décrivant l'oestriol comme un "oestrogène inhibé". Ceci recouvre deux faits importants.
Tout d'abord l'activité "anti-oestrogénique" de cette hormone qui semble déplacer l'oestrone et l'oestradiol des sites actifs situés au niveau des organes recepteurs.
Ensuite un phénomène d'auto-régulation. Il semble que l'oestriol soit capable de former un complexe "oestriol-protéine cytoplasmique spécifique". Ce complexe induisant la formation d'un répresseur de l'ARN-messager dès qu'une stimulation excessive se produit, induite par l'oestrone, l'oestradiol ou l'oestriol lui-même.

Ainsi s'expliquerait le fait que la stimulation endométriale rest limitée et faible.
Par ailleurs l'oestriol serait doué de propriétés protectrices s'exerçant au niveau des vaisseaux à parois minces, tel le vaisseau spiralé de l'endomètre.

On voit tout l'intérêt de telles études non seulement en thérapeutique mais également en physiologie de l'équilibre oestrogénique chez la femme.

Ainsi donc, l'activité oestrogénique de l'oestriol semble être de mieux en mieux démontrée et précisée. PUNONEN et RAUROMO insistent par ailleurs sur l'idée qu'une faible activité au niveau des récepteurs périphériques peut fort bien aller de pair avec une action favorable sur le syndrome végétatif de la ménopause et la trophicité des tissus (la peau en particulier) telle qu'elle ressort de leur étude menée chez 100 femmes castrées. (128)

L'activité relative des différents oestrogènes cités ici peut être appréciée en se reférant à l'étude menée par SCHOCKAERT et FERIN. Les auteurs mesurant l'activité endométriale de ces composés, déterminent la dose minimale permettant d'obtenir à ce niveau l'effet liminaire significatif (exprimé en microg. par voie orale) :

Ethinyl-oestradiol	10
Diethylstilboestrol	150
Sulfate d'oestrone	200
Diénoestrol	200
Oestrone	500
Oestradiol	1.000
Hexoestrol	I.000
Acide diméthyl-éthyl-allénolique	15.000
Oestriol	15.000

Les oestrogènes précités sont les plus fréquemment utilisés comme nous le verrons.

On trouve encore :

- le dinoestrol (Cycladiène) en comprimés à 0,5 mg.
- l'hexoestrol (Cycloestrol) en comprimés à 1 mg.

La voie parentérale :

Le benzoate d'oestradiol (Benzo-Gynoestril, Gynécormone) connu depuis de longues années, fut l'oestrogène de r'férence pour apprécier l'activité d'un composé oestrogénique. Il est présenté en ampoules à 1 et 5 mg., et est doué d'une courte activité retard s'étendant sur 5 jours en moyenne.

Le diethylstilboestrol (Distilbène) est présenté en ampoules injectables dosés à 2,5 mg.

L'hexoestrol (Cycloestrol) en ampoules à 2,5 mg.

Le valérianate d'oestradiol, plus connu sous le nom de "oestradiol retard", (Oestradiol-Retard-Pharlon ou Rolland). Ce corps possède une activité retard s'étendant sur 3 à 5 semaines. Il est présenté en ampoules à 5 ou 10 mg. Le valérianate d'oestradiol fait partie d'une association avec le dihydro-épiandiostérone (Gynodian).

Le di-undécylate d'oestriol (Oestradiol-Retard-Théramex) existe en ampoules à 25 mg. et possède une action retard encore plus prolongée.

Dans la série des composés à action retard, nous citerons les pellets d'oestradiol dosés à 20 ou 25 mg. Ils s'utilisent en implants souscutanés. Leur action s'étend sur une période de 5 à 8 mois.
Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser actuellement des composés retard et des implants.
De même, c'est volontairement que nous ne citerons ici aucun composé androgène, nous en reparlerons au chapitre des indications.

La voie locale :

L'ethinyl-oestradiol en glossettes à 10 mcg. peut être utilisé par voie intra-vaginale.
Le diethylstilboestrol en cônes gynécologiques à 5 mg.
L'oestriol seul, ou associé à la progestérone et au bacille de Doderlein (Trophigil).

La voie per-cutanée peut être également utilisée.
Les oestrogènes sont facilement absorbés par la peau et ont une action freinatrice sur les follicules sébacées, utilisée en cosmétologie, mais également et toujours générale. Ainsi la solution Percutacrine-Oestrogénique-Besins contenant diethylstilboestrol et oestrone s'utilise à la dose quotidienne de 1 mg. de diethylstilboestrol et 0,2 mg. d'oestrone.

La voie muqueuse est utilisée en application vulvaire, sous la forme de pommades au diethylstilboestrol à 5%.

PROGESTERONE - PROGESTATIFS

La progestérone et les progestatifs sont nombreux sur le marché depuis quelques années. Ils sont utilisables soit par voie parentérale soit par voie orale, principal avantage des corps de synthèse.

La progestérone naturelle n'est utilisable que par voie intramusculaire en solution huileuse (Proluton, Lutogyl, Lutocycline injectable). Elle est présentée en ampoules de 10 et de 25 mg. Son action est brève et dure 12 heures.

Les progestérones dites retard sont en fait des sels retard de la 17-hydroxyprogestérone en solution huileuse.
Caproate de hydroxyprogestérone (Progestérone-Retard-Pharlon) en ampoules de 125, 250 et 500 mg. Son action est prolongée une semaine.
Heptylate d'hydroxyprogestérone (Hydroxyprogestérone) dont l'action est prolongée 10 jours. Elle existe en ampoules de 175 mg.
Ces corps retard ne sont actifs qu'au bout de 24 à 48 heures en général.

Les progestatifs de synthèse sont eux actifs per os. Ces corps d'origines diverses sont tous caractérisés par leur pouvoir de transformer l'endomètre préparé par les oestrogènes en un endomètre progestatif (test de Claubert) et sécrétoire. Certains d'entre eux, les dérivés nor-stéroïdes, peuvent avoir une activité anabolisante faible et une oestrogénicité faible. Ils sont soit :

Isomère de la progestérone

- Dydrogestérone (Duphaston) n'est ni androgène, ni anabolisant. Se présente en comprimés à 5 mg.

Dérivés de la 17-OH-progestérone

ont une androgénicité très faible et ne sont pas anabolisants, ni oestrogéniques. On y trouve :
- Acétate de chlormadinone (Lutéran), se présente en comprimés dosés à 5 mg.
- Acétate de medroxyprogestérone (Farlutal) en comprimés à 10 mg.
- Acétate de megestrol (Niagestine), en comprimés à 5 mg.

Dérivés de la testostérone

Ils possèdent le noyau androstane, leur caractère nettement virilisant les a fait abondonner au profit des corps dérivés nor-stéroïdes. On y trouvait l'ethystérone (Lutocycline).

Les corps nor-stéroïdes

sont dérivés de la 19-nor-testostérone, possédant le noyau oestrène à 18 carbones. Ils possèdent tous une faible androgénicité et une faible oestrogénicité. Leur caractère anabolisant, du reste assez faible, est inconstant. On y trouve :

Les 3 oxo-19-nor-stéroïdes :

- norethistérone (Norluten) en comprimés à 5 mg. ou à 20 mg. (Norfor) utilisé en cancérologie.
- acétate de norethistérone (Primolut Nor) en comprimés à 10 mg., discrètement anabolisant et androgénique.
- le diacétate d'ethynodiol (Luto-Métrodiol) en comprimés à 2 mg. qui n'est ni anabolisant, ni androgène, en comprimés à 25 mg. (L.M. fort) utilisé en cancérologie.

Les 3 desoxo-19-nor-stéroïdes représenté par :

- lynestrol (orgamétril) en comprimés à 5 mg.
- allhystrenol (Gestanon) commercialisé en Belgique.

2. Indications dans le syndrome commun et la post-ménopause.

Le syndrome ménopausique commun est l'éventualité de loin la plus fréquente pour laquelle l'aide du médecin va être réclamée par la patiente. Ce syndrome, qui peut être présent au complet ou seulement réduit à un des éléments ci-dessous est fait de :

- Bouffées de chaleur et de troubles vasomoteurs (accès de transpiration nocturne). C'est le symptome le plus constant de la ménopause et le motif de très loin le plus fréquent d'appel au thérapeute.
- troubles trophiques vulvo-vaginaux représentés par l'atrophie et ses conséquences : dyspareunie, prurit vulvaire, infections, parasitoses. On peut en rapprocher les troubles trophiques observés au niveau de la peau et des seins, caractérisés d'une part par un aspect plus terne et moins souple de la peau, qui devient plus fine, de l'autre un certain degré d'atrophie mammaire qui favorise la ptose de la glande.
- troubles psychiques mineurs, anxiété, notamment sur fond dépressif modéré le plus souvent, avec cortège sénesthopathique typique.

Face à cette pathologie, l'attitude thérapeutique des

diverses écoles peut-être, bien que très souvent nuancée, classifiée selon quatre grandes tendances que nous allons envisager par la suite.

Disons en tout premier lieu que nous n'avons pas retrouvé dans la littérature des dix dernières années d'auteur qui condamne globalement et définitivement l'hormonothérapie substitutive par les oestrogènes. Ceci marque déjà une certaine évolution car de telles positions se retrouvaient certainement dans les écrits des auteurs d'il-y-a 15 ans. Il faut dire que bien qu'aucune conclusion ne puisse ici paraître définitive, le caractère carcinogène des oestrogènes n'est pas démontré chez la femme, nous l'avons vu.
L'utilité et l'éventualité d'une oestrogénothérapie à la ménopause est donc acceptée par tous actuellement. Cependant, cela ne signifie nullement que cette thérapeutique soit la seule envisagée, de même les modalités de son utilisation sont diverses, nous allons le voir maintenant.

Certains auteurs s'accordent pour reconnaître que si l'hormonothérapie est justifiée, elle ne l'est qu'avec des indications strictes et réduites autant que possible. L'opinion de PUNDEL (127) en est particulièrement représentative.
Considérant qu'un grand nombre de femmes, qu'il évalue à 60%, subirons la ménopause sans inconvénients appréciables, ne reconnaissant aux oestrogènes aucune activité préventive sur l'artériosclérose et l'ostéoporose, cet auteur préconise tout d'abord :

- une préparation psychologique sérieuse à la ménopause naturelle, de même que des prescriptions hygiéno-diététiques.
- un traitement par sédatifs centraux pour ne réserver l'oestrogénothérapie qu'aux seules femmes qui se plaigent :
  - de troubles neurovégétatifs et vasculaires vasomoteurs importants, ne cédant pas à un traitement non hormonal et présentant une carence oestrogénique manifeste, mise en évidence par des frottis vaginaux de type atrophique.

    Le traitement sera prescrit un temps court, 4 à 6 semaines en utilisant de préférence les oestrogènes conjugués équins, moins actifs sur l'endomètre, à la dose minimale efficace, à fixer pour chaque patiente sur la disparition des troubles fonctionnels. Et l'auteur insiste sur l'importance que peut avoir la suggestion fortement positive ou négative qui accompagne le traitement. Les résultats pouvant être diamétralement opposés lorsque le traitement est prescrit par le médecin comme "très

puissant" ou comme "nouveau, probablement inefficace".
Nous en rapprocherons l'opinion de TROPEA (168) qui lui exige pour traiter par oestrogènes, une biopsie d'endomètre montrant une muqueuse atrophique, qu'il n'observe que dans 16% des cas entre 45 et 49 ans ; 26% entre 50 et 54 ans.

Les auteurs reconnaissent bien le lien direct qui unit la carence oestrogénique et l'atrophie vulvo-vaginale. Cependant leur méfiance envers les oestrogènes par voie générale dans cette indication "dont il faut donner des doses assez importantes et prolonger l'administration ..." (PUNDEL) leur fait accorder leurs préférences aux préparations locales associées à la vitaminothérapie E et B_6.
Il s'agit donc ici d'une conception très restrictive de l'oestrogénothérapie de la ménopause, réservant ce traitement à un petit pourcentage de patientes chez qui toute autre forme thérapeutique a échouée. Cette attitude représente celle d'une minorité qui répond selon nous, plus à une certaine éthique médicale qu'à une prise de position très pragmatique, purement scientifique. Conception cependant tout à fait respectable.

Une seconde attitude consiste à reconnaître à l'hormonothérapie des indications larges, cependant sélectives. Nous verrons en second lieu que cet élargissement des indications de l'hormonothérapie débouche sur un certain nombre de questions difficiles. Une telle attitude est celle de la majorité des auteurs actuels. Leurs opinions sont résumées par celle de NOVAK (116) d'une part qui, écartant toute attitude systématique, pense que : "Si le traitement systématique est déraissonnable actuellement, il est par contre raisonnable et physiologiquement justifié d'administrer des hormones aux patientes qui ont des symptomes".
"Il n'y a sans doute pas d'affection gynécologique pour laquelle l'indication d'une hormonothérapie soit plus rationnelle que dans le traitement du syndrome climatérique typique, particulièrement pour le groupe des troubles vasomoteurs"
Et celle de PALMER d'autre part, citée par MESTRALLET (96) :
"Je crois que le traitement oestrogénique de la post-ménopause est, sous réserve d'une posologie adaptée et d'une surveillance correcte, d'une bénigneté certaine et qu'il mérite souvent d'être mis en oeuvre".

Ainsi, sont reconnus comme une indication à l'hormonothérapie :

- les bouffées de chaleur et les accès de transpiration dès que ces symptomes sont interprétés comme gènantes par la patiente. Ici en effet comptera plus la gène fonctionnelle que l'intensité et la fréquence quotidienne des troubles, chaque femme selon son caractère, son activité professionnelle et son milieu familial, ressentant ces symptomes très différemment.
- la survenue d'une atrophie génitale, révélée le plus souvent par une dyspareunie ou un prurit vulvaire isolé.
- l'hormonothérapie pouvant constituer d'autre part un soutient psychologique non négligeable chez les femmes supportant mal l'arrêt définitif de menstruations (ROZENBAUM, VILLEDIEU, GAUDEFROY)

L'efficacité des oestrogènes est reconnue depuis longtemps comme remarquable sur l'ensemble de ces symptomes, ROZENBAUM (146) cite les chiffres de RHOADES :

100%	d'amélioration	des bouffées de chaleur.	
77%	"	"	des crises cudorales.
90%	"	"	des céphalées.
90%	"	"	des vaginites séniles.

Un certain nombre de symptomes également fréquemment améliorés par l'oestrogénothérapie sont observés à cette période. Ce sont les syndromes dépressifs, les arthralgies, l'insomnie, la fatiguabilité, les palpitations, la nervosité. Tous les auteurs s'accordent pour reconnaître que ces troubles ne sont pas en rapport direct avec la carence oestrogénique et ne peuvent à eux seuls indiquer une substitution hormonale.
Par contre, ils justifient souvent l'association de sédatifs nervins à l'hormonothérapie de même qu'une psychothérapie de soutient dont nous avons parlé.

Les modalités thérapeutiques qui sont retenues par ces auteurs sont de trois types que nous allons exposer.

La première modalité consiste en une oestrogénothérapie à dose minimale qui a été défendue en France par NETTER et coll. en particulier. Ce traitement consiste à réaliser une imprégnation oestrogénique par voie générale suffisante pour faire disparaître les bouffées de chaleur sans entraîner de développement de l'endomètre, ce qui n'entraîne ni menstruation ,ni saignements per-thérapeutiques, toujours inquiétants et nécessitent chaque fois une enquête étiologique approfondie : "Les oestrogènes

font surtout saigner les femmes qui ont un cancer (endométrial) latent". (NETTER)

Le plus souvent réalisé per os, utilisant :

- l'ethinyl-oestradiol à la dose de 10 à 20 mcg./jour ou :
- le diethylstilboestrol, 1 à 2 mg./jour ou :
- les oestrogènes équins, 1,25 mg./jour,

prescrits 3 jours par semaine, 7 semaines sur 8 (NETTER) (100) ou 20 jours par mois (ce schéma étant cependant plus souvent responsable de métrorragies), soit 1 jour sur deux ou sur 3.

La dose étant réduite au minimum une fois l'effet thérapeutique obtenu.

La voie parentérale est possible, utilisant le benzoate ou le dipropionate d'oestradiol sans activité retard.

La seconde modalité consiste à réaliser une imprégnation mixte, sans menstruation par administration séquentielle d'un oestrogène et d'un progestatif de synthèse. Nous avons vu quelles étaient les bases de l'utilisation d'un progestatif pour son action sur l'endomètre évitant particulièrement l'hyperstimulation par les oestrogènes pouvant induire une hyperplasie. L'adjonction d'un progestatif découle donc très logiquement de ce que l'on sait de l'action néfaste que peuvent avoir les oestrogènes sur l'endomètre et cette modalité thérapeutique est notamment préconisée par P. MULLER en France.

Le schéma préconisé est le suivant :

Traitement de 20 jours : du 1e au 10e jour, 50 mcg. d'ethinyl-oestradiol
du 11e au 15e jour, 50 mcg. d'ethinyl-oestradiol
plus 2 mg. d'acétate de chlormadinone
du 16e au 20e jour la chlormadinone seule, puis
recommencer un cycle de 20 jours.

Le schéma suivant est recommandé par BARRAT :

Du 1e au 20e jour : 25 mcg. d'ethinyl-oestradiol par jour
ou 1,25 mg. d'oestrogènes équins tous les 2 jours

Du 10e au 20e jour : 2 mg. de diacétate d'éthynodiol/jour
ou 10 mg. d'acétate de médroxyprogestérone/jour

La troisième modalité consiste à induire des cycles artificiels avec pseudo-menstruation de privation. Cette méthode a été introduite par WILSON et à sa suite de nombreux auteurs Américains. Elle est utilisée ici comme méthode de substitution permettant d'obtenir une imprégnation hormonale mixte, avec desquammation régulière de l'endomètre. Elle

présente des avantages biologiques au niveau endométrial, que nous avons déjà exposés. Elle ne doit être utilisée bien sûr que chez des patientes qui acceptent ou qui désirent conserver une menstruation. Ce souhait n'est pas celui de toutes les femmes, ainsi qu'a pu le montrer une étude de van KEEP, faite en France et portant sur 400 femmes, âgées de 45 à 55 ans. Ainsi, les auteurs observent que 68% des femmes interrogées ont vu ou verront leurs règles disparaître sans regret, cette opinion étant plus facilement exprimée que l'instruction du sujet est plus poussée, et lorsque la patiente est déjà ménopausée. Ainsi :

76% des femmes instruites jusqu'à 19 ans et plus et,

76% des femmes ménopausées,

ne sont pas attachées à une menstruation post-ménopausique.

<u>A titre d'exemple les cycles sont conçus ainsi</u> :

a) pour BARRAT (9)

ethinyl-oestradiol 25 mcg.
ou oestrogènes équins 1,25 mg. } - par jour pendant 20 j.

diacétate d'éthynodiol 2 mg.
ou acétate de médroxyprogestérone 10 mg. } - par jour du 11e au 20e j.

b) pour GAUDEFROY (40)

ethinyl-oestradiol 50 mcg./j. pendant 21 jours
adjonction de 2 mg. d'acétate de chlormadinone du 11e au 21e jour.
pause de 7 jours, puis reprendre un cycle de 21 jours.

c) pour TETER et coll. (166)

diethylstilboestrol , 1 à 2,5 mg.
ou ethinyl-oestradiol 50 à 100 mcg. } - par jour pendant 20 j.
adjonction de 20 mg. de progestérone naturelle par voie intramusculaire le 18e et 19e jour, 10 mg. le 20e jour.
pause de 10 jours, puis reprendre le cycle de 20 jours.

soit, mestranol 100 mcg. par jour du 1e au 14e jour.
puis, mestranol 75 mcg.
lynestrenol 2,5 mg. } - par jour du 15e au 22e jour.

Le progestatif utilisé peut être également le norgestrol 0,5 mg./j. ou le diacétate d'éthynodiol 1 mg./j.

d) pour WILSON et coll. (179)

soit un cycle de 20 jours de traitement et de 5 jours d'arrêt, tel que :

oestrogènes conjugués 1,25 mg./jour du 1e au 20e jour
acétate de médroxyprogestérone, 5 mg. du 10e au 20e j.

soit, un cycle de 45 jours afin de réduire la fréquence des pseudo-menstruations :
oestrogènes conjugués 1,25 mg./j. du 1e au 42e jour
acétate de médroxyprogestérone, 5 mg. du 31e au 42e j.

De nombreux auteurs font cependant remarquer que de tels cycles de 42 jours sont susceptibles d'induire une hyperplasie de l'endomètre (30 jours de stimulation oestrogénique à dose assez élevée) et WILSON n'a pas été très suivi dans cette voie.

On remarquera que les posologies d'oestrogènes utilisés par TETER (166) et WILSON (179) sont assez élevées et correspondent aux dosages des oestro-progestatifs anti-ovulatoires du commerce. Les auteurs font remarquer que la thérapeutique cyclique permet l'administration de telles doses d'oestrogènes sans risque de métrorragies per-thérapeutiques, ceci est vrai et peut être mis au profit dans le traitement des atrophies vulvo-vaginales sévères. Cependant il faut remarquer que si les antiovulatoires du commerce rendent le traitement plus facile à prescrire, ils réalisent dans la plupart des cas une imprégnation oestrogénique excessive pour le traitement du syndrome climatérique commun ; tout particulièrement lorsque les "pilules" dites séquentielles sont utilisées.
En attendant que de telles association adaptées au traitement de la ménopause soient commercialisées, il semble préférable de choisir soi-même l'association et les doses, formule qui permet une posologie, s'adaptant avec souplesse à chaque cas particulier.

La troisième et dernière tendance est représentée par les partisans du traitement systématique de la ménopause. Et c'est ici qu'intervient la pathologie post-ménopausique et le traitement de la post-ménopause. On sait en effet que cette théorie introduite par WILSON (166) repose sur 3 concepts :

- Elle considère la pathologie post-ménopausique, à savoir l'atrophie génitale, l'ostéoporose et l'artériosclérose de la femme, comme une pathologie artificiellement crée par l'allongement de la vie.
- en rapport direct avec la carence oestrogénique de cet âge.
- traitable préventivement par l'hormonothérapie précoce.

Ainsi, si WILSON (166) semble bien être resté le seul à traiter les femmes précocement, c'est à dire dès 40 ans, avant tout début de ménopause, un certain nombre d'auteurs l'ont suivi pour accepter un traitement systématique. C'est ainsi que L. GREGOIRE (49) considère qu'une telle conception "s'inscrit dans le cadre de la médecine préventive et vise plus qu' une simple suppression des troubles ménopausiques caractérisés", et se prononce en faveur du traitement systématique et prolongé, il en est de même de TETER, POTOCKI et KLOS, qui ajoutent à la liste des avantages de ce traitement une action préventive du traitement séquentiel sur l'apparition du cancer endométrial, apportant à l'appui de leur thèse leur important travail que nous avons déjà cité. Les auteurs traitèrent notamment par cette méthode plus de 6.000 femmes pendant 17 ans.
En France, C. PINTIAUX (123) et A. DUPAY (33) semblent également partager une telle opinion.
Nous en rapprocherons la pensée de VIGNALOU, LEMARCHAL et PLOUIN (170) qui, tout en reconnaissant qu'une action systématique n'est pas totalement fondée, pensent qu'un traitement prolongé une quinzaine d'années après la ménopause est justifié. Repondant ainsi aux délais d'apparition d'une part de l'ostéoporose qui est de 10 ans, de l'autre des lésions d'artériosclérose qui est de 14 ans (PARRISH et coll.).

Ainsi le simple exposé des moyens thérapeutiques et des indications suffit-il à démontrer les nombreuses divergences d'opinions existantes.
Il nous semble cependant possible de constater qu'un certain nombre de points semble actuellement acquis, ce sont ces points précis qui permettent d'esquisser le profil d'une tendance actuelle.

Les points qui restent incertains tout d'abord.
Ceux-ci sont d'importance et résument presque à eux seuls les questions essentielles.

Quand faut-il débuter le traitement de la ménopause ?
WILSON a proposé de débuter la thérapeutique substitutive dès l'âge de 35, 40 ans. Il ne saurait être question à cet âge de thérapeutique substitutive vraie, hormis les cas de ménopause précoce que nous verrons plus loin. Cependant cette théorie fut éléborée à la suite de l'observation des femmes prenant des contraceptifs oraux. L'auteur remarquant que la ménopause et ses troubles fonctionnels passaient inaperçus chez ce groupe de femmes en

conçut l'idée "d'éliminer" ainsi la ménopause. Tout en pratiquant de temps en temps une fenêtre thérapeutique afin de pouvoir faire le point clinique du status physiologique de la patiente.
Le problème se pose et se posera de plus en plus souvent de savoir quand suspendre une contraception par oestro-progestatifs (ou de ne pas la suspendre), entreprise soit à la pré-ménopause(elle se justifie plus par l'anxiété des femmes que par le risque très faible de grossesse à cette période) soit plus anciennement.
En fait cette question soulève celle de l'indication systématique qui repose sur l'activité prophylactique d'un tel traitement.
Si la prophylaxie de l'atrophie génitale peut être réalisée, si celle de l'ostéoporose post-ménopausique semble de plus en plus en dépendre également, comme nous l'avons exposé, la prévention des affections cardiovasculaires athéromateuses, par contre, n'a pas fait sa preuve, tant s'en faut.
Ainsi ce problème reste-t-il posé et le restera tant que des études prolongées et la connaissance approfondie de la pathologie de ces affections n'auront pas apporté d'arguments indiscutables.
Ceci explique qu'une majorité d'auteurs ne recommande de débuter le traitement qu'une fois la ménopause spontanément installée.
Nous avons vu par ailleurs que les oestro-progestatifs anovulatoires ne convenaient pas parfaitement au traitement de la ménopause pour deux raisons :
- leur trop fort dosage dans cette indication.
- le fait qu'ils induisent des hémorragies de privation, souvent non désirées par la patiente (vanKEEP).
  Il-y-a là à notre avis d'excellentes raisons pour les remplacer par un traitement plus approprié, dont nous avons vu les modalités possibles.

Le second point litigieux concerne la durée du traitement. Ainsi, de nombreux auteurs partisans du traitement largement prescrit ne savent-ils pas quand y mettre un terme.
On sait que WILSON, logique avec lui-même, le prescrit tant que vit la patiente. D'autres éléments de reponse ont été apportés par VIGNALOU, on l'a vu, qui préconise un traitement d'une quinzaine d'années après l'aménorrhée, l'ostéoporose étant ainsi repoussée jusqu'à l'âge de 75 ans, l'artériosclérose vers 80, selon le délais d'apparition admis pour ces grandes affections.
Ce sont là les seuls arguments actuels qui existent en faveur de ce traitement prolongé, arguments qu'on le sait, n'ontpas encore reçu une pleine confirmation. Ainsi les auteurs les plus favorables à une telle modalité (VIGNALOU et coll.,TETER et coll., LUMBROSO, DAVIS) ne cachent pas leurs

incertitudes profondes, mais espèrent que l'inocuité de traitement à long terme, qu'ils jugent démontrées par les grandes séries de TETER, GREENBLATT, WALLACH et HENNEMAN, permettra de confirmer leur opinion.

Face à ces grandes incertitudes, nous allons exposer maintenant les notions thérapeutiques qui semblent acquises. Nous ne prétendons pas ici exposer des notions receuillant l'unanime assentiment. Il n'y-a jamais d'unanimité en matière de traitement de la ménopause. On ne peut observer que des tendances soutenues par des majorités plus ou moins larges.

Premier point d'importance : bon nombre d'auteurs s'accordent pour reconnaître que le seul traitement hormonal logique de la ménopause est l'oestrogénothérapie. Que cette oestrogénothérapie reconnaît un certain nombre de contre-indications, et qu'elle doit être administrée selon des modalités qui se précisent.

Les contre-indications au traitement hormonal sont assez largement reconnues. Certaines sont absolues, d'autre relatives, d'ordre général ou gynécologique.

Les contre-indications générales absolues sont :

- des antécédents de thrombose vasculaire. L'augmentation du risque de thrombose qu'entraîne l'oestrogénothérapie est reconnue par tous.
- on en rapproche l'existence de varices importantes.
- l'existence d'une cardiopathie décompensée.
- l'existence d'une hypertension artérielle permanente.
- l'existence d'un diabète sucré, on sait en effet que les oestrogènes diminuent la tolérance glucidique.
- des antécédents de cholostase, notamment d'ictère cholostatique gravidique.

d'autres sont relatives :

- l'obésité, si elle ne s'accompagne pas de diabète qu'il faut rechercher avec soin.
- l'insuffisance rénale, ici tout est question de degré. On sait que l'oestrogénothérapie peut entraîner un hyperaldostéronisme relatif avec rétention hydro-sodée.
- une hyperlipidémie est reconnue comme contre-indication lorsqu'elle est importante.

Les contre-indications gynécologiques :

Deux sont absolues :

- Existence ou antécédent de cancer du sein. Tous les auteurs admettent que les oestrogènes peuvent induire une poussée évolutive dramatique. HUGUHIER insiste particulièrement sur ce point.
  Certains auteurs retiennent même l'existence d'un cancer du sein chez la mère ou la soeur.
- Antécédent de néoplasie endométriale.
  (Par contre le cancer du col dont l'hormonodépendance est nulle n'est pas une contre-indication).

Les suivants sont relatives :

- Présence d'un Fibromyome utérin. On sait que l'oestrogénothérapie est susceptible d'en provoquer la nécrobiose, de le faire grossir et saigner. Leur involution post-ménopausique est en outre fréquente, elle est souvent attendue à cette période, sauf pour les myomes sous-muqueux qui doivent être opérés.
- Présence d'une dystrophie bénigne du sein. Type maladie polykystique de Reclus. On sait le caractère hormonodépendant de ces dystrophies qui peuvent être aggravées par les oestrogènes. Quand à l'éventuelle cancération de ces lésions, on sait que la fréquence du cancer chez ces malades est due à la communauté du terrain hormonal de ces deux lésions.
- l'endométriose. Elle peut bénéficier d'un traitement par oestro-progestatifs continu. Elle contre-indique en tous cas tout traitement séquentiel, avec ou sans pseudo-règles, qui pourrait la pérenniser.

Ainsi l'indication du traitement hormonal est-elle de plus en plus posée lorsqu'aucune de ces contre-indications n'est relevée, et dès que la nécessité d'un traitement apparaît.

Si les modalités pratiques de ce traitement sont nombreuses, un accord cependant semble se faire sur 3 points importants :

- la nécessité d'adjoindre à l'oestrogénothérapie de petites doses de progestérone.
- le rejet des androgènes.
- le refus de l'hormonothérapie retard.

Adjoindre à la substitution oestrogénique de petites doses de progestérone ou plus souvent de progestatifs de synthèse est une nécessité qui semble admise par un nombre croissant d'auteurs. Nous avons vu au chapitre des cancers hormonodépendants le rôle important que peut avoir une telle prescription, tout particulièrement au niveau de l'endomètre où elle évite le développement d'une hyperplasie et les métrorragies. L'adjonction de progestatifs permet en outre de réaliser facilement la desquammation de l'endomètre, un traitement sans pseudo-règles est cependant également réalisable, nous l'avons vu.
Un tel traitement est par ailleurs susceptible de jouer un rôle favorable sur le sein en évitant non pas tant le cancer que la survenue ou l'aggravation d'une dystrophie bénigne de la glande mammaire.

Le rejet des androgènes.

La grande majorité des auteurs modernes sont d'accords pour reconnaître que les hormones androgènes n'ont pas leur place dans le traitement de la ménopause.
Les auteurs, qui y restent attachés (PUNDEL,127, POUSSET 126, WENNER 178, GILBERT-DREYFUS 42, KLOTZ 71, UFER 169 particulièrement) reconnaissent comme avantages à l'association d'hormone mâle :

- la "potentialisation", permettant de réduire les doses d'oestrogènes, donc les métrorragies.
- l'effet métabolisant et trophique mis à profit en cas s'ostéoporose.
- l'action psycho-stimulante fréquemment observée, de même que l'effet érotogène, pouvant être recherché dans les "anaphrodisies" ménopausiques.

A ces arguments classiques s'opposent les notions suivantes :

- l'androgénothérapie est anti-physiologique chez la femme et semble bien paradoxale à un moment où l'on désire précisement pallier au déficit des hormones sexuelles féminines.
- la survenue d'une pilosité virile est imprévisible et indépendant de la dose administrée, la sensibilité des recepteurs à l'hormone mâle étant variable d'une femme à l'autre.
- l'arrêt de la médication ne fait pas régresser le virilisme pilaire, à l'inverse de ce qui se produit souvent en cas d'hypertrophie clitoridienne et d'abaissement du timbre de la voix.
- les modalités thérapeutiques actuelles sont capables d'éviter les métrorragies et les surdosages en oestrogènes sans faire appel aux androgènes.
- enfin, la tendance spontanée à un discrèt virilisme que présente souvent

la femme ménopausée (d'origine essentiellement surrénalienne).

Ainsi les androgènes doivent-ils être proscrits du traitement de la ménopause commune en les réservant peut-être à des cas extrèmes de déchéance physiologique (BARRAT) en ayant soin de rechercher un composé aussi peu androgénique que possible.

L'hormonothérapie retard.

Elle est proscrite formellement par tous les auteurs modernes chez toute femme ménopausée qui possède encore son utérus. Dans cette indication l'oestrogénothérapie retard possède des inconvénients majeurs.

Une telle thérapeutique peut être administrée sous deux formes différentes :

- l'injection d'oestrogènes dits retard (avec raison), tel le valériarate d'oestradiol, dont une dose de 5 mg. reste active 3 à 5 semaines au moins, soit le di-undécilate d'oestradiol qui possède un effet retard encore plus prononcé.
- soit l'insertion d'implants d'oestradiol par voie sous-cutanée (dont nous reparlerons au chapitre des ménopauses chirurgicales).

  Si le seul avantage de ces méthodes est la facilité d'administration, leurs inconvénients sont nombreux.

C'est une hormonothérapie incontrôlable. Un implant d'oestradiol est fort difficile et souvent impossible à extraire. Ceci est évident pour l'oestradiol retard injecté dans un muscle.

La résorption de ces hormones est irrégulière et variable selon les sujets, et même dans le temps chez un même sujet, ceci est particulièrement le cas des implants.

Une telle thérapeutique est donc capable de provoquer des métrorragies abondantes et très difficiles à traiter, pouvant apparaître quelquefois des mois après administration de telles hormones. Si de tels cas sont rares, ils existent néanmoins et justifient pour beaucoup l'abondon de cette forme thérapeutique chez la femme non hystérectomisée.

Quand aux association hormonales, d'oestrogènes et d'androgènes, sous forme retard le plus souvent, elles ne font qu'accumuler les inconvénients inhérants aux deux substénces qui les composent.

3. Surveillance du traitement.

Personne ne discute la nécessité d'une surveillance médicale soigneuse chez toute femme ménopausée soumise aut traitement que celui-ci coit hormonal ou non hormonal.
Cette surveillance a deux buts essentiels et de grande importance :
- Tout d'abord, bien sûr, s'assurer de l'efficacité et des inconvénients éventuels du traitement, puis tenter d'apprécier, lorsque celui-ci est un traitement hormonal substitutif, le degré d'imprégnation hormonale obtenu.
- Ensuite réaliser, par son caractère périodique, un véritable dépistage des affections malignes du tractus génital et des seins, dont l'importance n'échappe à personne, à cet âge de la vie tout particulièrement.

a) L'efficacité du traitement.

On tente de l'apprécier selon des critères subjectifs et objectifs.
Les critères subjectifs sont d'importance, puisque le traitement est le plus souvent entrepris à la suite des troubles fonctionnels classiques.
Ainsi l'amélioration ou la disparition des bouffées de chaleur, des accès sudoraux, des troubles fonctionnels associés d'ordre général sont-ils les premiers critères de jugement. NOVAK recommande aux patientes de noter sur un calendrier le nombre quotidien des bouffées de chaleur, puis de consulter à nouveau au bout de deux semaines. Si la patiente montre à ce terme une nette réduction ou la disparition des symptomes, la dose d'oestrogènes peut être réduite et ajustée de manière assez variable pour chaque patiente.
De la même façon la régression de l'atrophie vulvo-vaginale se manifeste par l'amélioration ou la disparition du prurit ou de la dyspareunie le plus souvent, mais également, pour une part, à l'examen physique.

Ces critères subjectifs suffissent aux auteurs qui entreprennent un traitement symptomatique généralement prescrit pour une période limitée. Par contre les partisans d'un traitement à long terme, à visée substitutive, désirant mettre en évidence le degré d'imprégnation oestrogénique de leur patiente se sont tournés vers la réalisation des frottis vaginaux cyto-hormonaux. Cet examen a le mérite d'être peu onéreux, facile à mettre en oeuvre et surtout à répéter.
Si le choix de cet examen semble logique, deux points sont cependant discutés :
- le choix d'un critère cytologique.

- la signification des résultats "in fine"

On sait que WILSON a proposé de se référer au pourcentage des cellules superficielles, déterminant ainsi un "test de féminité". L'auteur proposant de "traiter non les symptomes mais en tout premier lieu le frottis vaginal".
"Un cyto-gramme satisfaisant indiquant toujours que les oestrogènes se trouvent en quantité suffisante au niveau du tissus, pour y être utilisés".
C'est ainsi qu'il a été amené à choisir comme critère à atteindre, la formule cytologique de l'index de Maturité (FROST) : 85 - 15 - 0 ; ces trois chiffres représentant respectivement les pourcentages de cellules superficielles, intermédiaires et parabasales observées sur le frottis. On sait que cette formule est la formule moyenne observée chez les femmes bien portantes de 20 ans. L'auteur recommande des chiffres variables en fonction de l'âge ;

80 - 20 - 0	de 45 à 54 ans
70 - 30 - 0	de 55 à 64 ans
65 - 35 - 0	après 65 ans

La critique de ces chiffres a tout de suite été faite. Ils sont trop élévés pour beaucoup d'auteurs et nécessitent, pour être respectés un surdosage hormonal (LIU).
WILSON (179) utilise en effet 1,25 à 2,50 mg. d'oestrogènes équins par jour, seuls (sans progestatif) 30 jours sur 42.
Cette formule cytologique n'existerait que chez un pourcentage assez réduit de femmes jeunes. Ainsi KAUFMAN (67) étudiant 109 femmes de moins de 30 ans, trouve-t-il un pourcentage de cellules superficielles de :
- 80% chez moins de 20% des patientes
- 75% chez moins de 25% des patientes.
C'est pourquoi certains auteurs retiennent de préférance la valeur de l'index Karyopicnotique (IK) et de l'index Eosinophilique (IE).
GAUDEFROY (39) recommande : 20% pour l'IK
: 25% pour l'IE
MADDISON (88) de son côté estime qu'un IK à 30 ou 40% est largement suffisant.

Des études expérimentales faites actuellement afin de déterminir les critères permettant la standardisation des substances oestrogéniques à partir des index cytologiques, ont montré à TETER (167) que des index tel :

- le Superficial Cell. Index (pourcentage de cellules superficielles)
- le Maturation Value (MV) (déterminé par le calcul de MEISEL attribuant un coefficient particulier à chaque type de cellule).

seraient particulièrement significatifs. De telles études restent cependant expérimentales et ne comportent pas encore de conclusions directement appliquables en clinique, notamment en ce qui nous préoccupe ici.

Ainsi toute appréciation quantitative précise semble-t-elle difficile actuellement à la plupart des auteurs quel que soit l'index cytologique utilisé (DAVIS, NETTER, HAOUR , VIGNALOU et coll.). Cette appréciation étant d'autant plus difficile qu'un état horomonal mixte existe, notamment induit par la sécrétion androgénique endogène.
L'étude de l'urocyto-gramme, dont les variations cytologiques sont parallèles à celle du vagin (avec des taux inférieurs de 10 à 15%), ne permet que d'éviter les perturbations dues à une infection locale ou aux rapports sexuels.
Il reste en dernier lieu à démontrer que les variations observées au niveau de l'épithélium vaginal, sont bien représentatives de ce qui se passe au niveau des autres tissus. On sait notamment le décalage de sensibilité existant entre vagin et endomètre. Enfin, il n'a pu être mis en évidence de parallèlisme entre l'intensité des symptomes et l'aspect du frottis vaginal (NOVAK).

L'absence de critère fiable rend donc actuellement aléatoire l'utilisation de la cytologie exfoliative vaginale dans la surveillance quantitative du traitement de la ménopause.
"La posologie sera donc déterminée de façon empirique et devra se situer entre deux limites, la limite inférieure qui est celle à partir de laquelle les bouffées de chaleur réapparaissent, et la limite supérieure, qui est celle qui risquerait de faire saigner l'endomètre (LUMBROSO 83).

b) Les accidents de l'hormonothérapie.

C'est le second but de la surveillance de ces patientes que de les dépister et de les éviter dans la mesure du possible.

Certains ne sont que des incidents, ce sont le plus souvent des troubles d'intolérance du produit.
- les nausées et les vomissements sont classiques avec les oestrogènes utilisés à fortes doses (100 à 150 mgg. d'ethinyl-oestradiol par exemple).

Ils sont par contre assez rarement rapportés par les auteurs utilisants des dosages faibles qui conviennent à la ménopause. Ils peuvent pour certains justifier le recours à la voie parentérale.

- la tension mammaire est le second incident que l'on peut observer classiquement ; elle est également très rare avec les faibles doses requises ici.
- Rétention hydro-sodée avec discrète prise de poids. Elle est habituellement très limitée et peu marquée si les doses d'oestrogènes restent faibles. Toutefois elle justifie l'interruption du traitement si elle s'accompagne d'hypertension artérielle, une prédisposition héréditaire est souvent en cause ici.
- On a signalé également des réactions allergiques aux oestrogènes de synthèse pouvant entraîner des accidents anaphylactiques (oedème de Quincke notamment). Ces réactions rares peuvent être dépistées par intradermoréaction à l'oestrone. Il semble que le diethylstilboestrol soit très rarement en cause (HERSCHBERG).

Les accidents sérieux sont en fait peu nombreux si l'on prend garde de respecter les contre-indications que nous avons vues et de ne pas utiliser de produits retard.

Deux sont importants :

- les accidents thrombo-emboliques.
- les métrorragies.

Les accidents thrombo-emboliques et l'hormonothérapie.

Leur relative fréquence a surtout été mise en évidence depuis l'extension de la contraception par les associations oestro-progestatives.

Ces accidents peuvent aussi bien survenir au niveau des artères où l'oblitération d'une artère sylvienne ou rétienne s'observe le plus souvent (beaucoup plus rarement au niveau d'une artère carotide ou coronaire), qu'au niveau des veines où se rencontrent essentiellement des thrombo-phlébites des membres avec possibilité d'embolie pulmonaire.

Le mécanisme de cette action thrombogène a suscité de grandes controverses que nous ne reprendrons pas ici.

Actuellement semblent acquis les faits suivants :

L'action des oestrogènes sur la coagulation sanguine semble expliquer partiellement ces phénomènes :

- Augmentation du taux de prothrombine
- Augmentation des facteurs VII, VIII, IX et X.
- Baisse de l'activité fibrinolytique du plasme et de la lipoprotéine-lipase.

Il n'existe cependant pas de véritable hypercoagulation chez le sujet normal et on admet qu'à ces modifications doivent s'associer des facteurs favorisants tels que :

- un état veineux déficient ou des varices.
- des lésions d'athérosclérose artérielle (patentes ou latentes).
- un diabète sucré (même sans artériopathie).
- une obésité, altérant les parois veineuses et diminuant l'activité fibrinolytique du plasma.
- une anomalie héréditaire du métabolisme des lipides avec hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie, qui toucherait selon CARSON jusqu'à 5% des individus apparemment sains.

Enfin dernier point d'importance, les grandes statistiques menées en Grande Bretagne, en Suède et au Danemark notamment, portant sur les contraceptifs oraux, ont démontré une corrélation positive entre la dose d'oestrogènes et le risque de thrombose vasculaire.
Récemment une enquête menée par le Boston University Médical Center (183) n'a pu établir de relation significative entre la prise d'oestrogènes après la ménopause et la survenue de thrombose veineuse. La corrélation qui existe entre la dose absorbée et les accidents vasculaires explique peut-être ces résultats contradictoires.
Il semble donc établi actuellement que ce risque soit fortement minimisé par :

- le dépistage des facteurs favorisants.
- l'utilisation de faibles doses d'oestrogènes dont nous avons vu par ailleurs la nécessité à la ménopause.

Les métrorragies per-thérapeutiques.

Nous avons signalé déjà les accidents hémorragiques graves qui peuvent survenir après administration d'oestrogènes retard. Nous avons vu que ces produits n'ont pas leur place chez les femmes non hystérectomisées. Nous n'en reparlerons donc pas ici.

La survenue de métrorragies intercurrentes est par contre un problème signalé par tous les auteurs qui utilisent les oestrogènes. Ces saignements sont généralement de faible abondance, voir de moyenne abondance. Ils surviennent dans des délais variables après instauration de la thérapeutique. Ils sont particulièrement fréquents lorsque les oestrogènes sont utilisés seuls et le saignement est alors dû le plus souvent à un état hyperplasique, même modéré ou partiel, de l'endomètre.

Nous avons vu que ces métrorragies peuvent être évitées par un dosage correct de la thérapeutique et l'adjonction cyclique de petites doses de progestatifs. De nombreux auteurs signalent à ce sujet un parallelisme net entre l'efficacité de l'oestrogène choisi et la fréquence des métrorragies per-thérapeutiques. Les plus actifs sur les signes fonctionnels sont également ceux qui font le plus souvent saigner l'endomètre, (oestradiol et ethinyl-oestradiol-oestrone, notamment) (HAUSER et coll.)
De son côté LAURITZEN reporte une fréquence globale de 12% de métrorragies pour les produits couramment utilisés (184a)
Quoi qu'il en soit, tous les auteurs s'accordent pour reconnaître que ces métrorragies, même per-thérapeutiques doivent faire déclencher un enquête clinique complète comportant outre un examen gynécologique soigneux, la réalisation d'une hystérographie qui permet d'orienter la biopsie d'endomètre ; éventuellement la pratique d'une exploration coelioscopique à la recherche d'une tumeur ovarienne sera nécessaire.
Ce n'est qu'après une telle enquête qu'il est permis d'être rassuré et de porter le diagnostic de métrorragies fonctionnelles. En effet, la survenue d'un saignement sous traitement oestrogénique ne signe pas son caractère bénin. "Nous savons que les oestrogènes font surtout saigner les femmes qui ont un cancer latent". (NÉTTER).

c) La surveillance générale et le dépistage

C'est le troisième but de la surveillance de ces patientes traitées pour des troubles de la ménopause et de nombreux auteurs s'accordent avec MAUVAIS-JARVIS (92) pour reconnaître que n'importe quelle thérapeutique justifiant aux yeux de la population un examen régulier en période ménopausique, peut constituer, en soi un progrès objectif d'une importance primordiale.
Cette surveillance périodique sera pratiquée tous les six mois une fois règlés les problèmes d'ajustement de la thérapeutique.
Cet examen doit comprendre, en l'absence de toute complication intercurrente :
- un examen clinique minutieux des seins et la réalisation de mammographies à la moindre anomalie d'examen.
- un examen gynécologique complèt avec colposcopie et frottis cytologiques de dépistage prélevés au niveau de l'exocol, de l'endocol et du cul de sac vaginal postérieur.
- un examen général avec prise de la tension artérielle, examens sanguins

à la recherche d'une hyperlipidémie, d'un diabète.
La mesure de la taille associée à des radiographies permettra également de contrôler la stabilisation d'une éventuelle ostéoporose.

B. MENOPAUSES PRECOCES - MENOPAUSES IATROGENES.

1. Ménopauses précoces.

La ménopause est dite précoce lorsqu'elle survient avant 40 ans. Cette définition est la plus généralement admise.

NETTER (110) en distingue 3 types étiologiques si l'on exclue les ménopauses iatrogènes que nous verrons plus loin :

- La ménopause précoce héréditaire.

C'est le type le plus fréquent et le plus caractéristique. Elle survient presque toujours entre 35 et 40 ans. La symptomatologie est assez typique. Ce sont les signes d'une ménopause avec irrégularités menstruelles, puis aménorrhée et bouffées de chaleur, lesquelles apparaîssent dès la phase pré-ménopausique. Ce qui caractérise ce syndrome c'est son aspect héréditaire, la mère a été ménopausée au même âge, certaines tantes maternelles également. Le taux des gonadotrophines urinaires totales est élévé, supérieur ou égal à 80 U.S., ce critère est essentiel au diagnostic. La détermination du caryotype est toujours indiquée. Ici il est normal. La cause de cet épuisement ovocylaire prématuré est inconnue. On a évoqué une faiblesse congénitale de ce capital plus qu'une consommation accélérée. Une étiologie auto-immune a pu être évoquée avec développement d'anti-corps anti-gonadotrophines. (IRVING)

- Les ménopauses précoces neurogènes.

(aménorrhée ovarioplégique) est une aménorrhée apparaîssant subitement à la suite d'une émotion ou d'un état d'anxiété intense et prolongé. Cette aménorrhée psychogène ne regresse pas et apparaissent des bouffées de chaleur et une élévation des GUT ; un état ménopausique s'installe, pouvant survenir très tôt dès l'âge de 20 ans.
L'hypothèse pathogénique de NETTER et coll. est une sidération neurogène de l'ovaire court-circuitant l'hypothalamus, peut-être favorisée par une malformation pré-existante de la gonade.

- Les dysgénésies ovariennes.

Ce groupe représente les ménopauses précoces apparaissant à la suite de l'épuisement du capital folliculaire normal que peut contenir un ovaire dysgénésique, par anomalie chromosomique. On sait en effet que certaines Turnériennes furent fertiles (le syndrome de Turner n'entre cependant pas dans le cadre des ménopauses précoces). NETTER remarque cependant que "si ce phénomène peut se produire dans le Turner, malformation caricaturale de l'ovaire, à fortiori le même mécanisme, peut être admis pour certaines dysgénésies gonadiques mineures". L'anomalie chromosomique est souvent une mosaïque de type XX/Xx, soit XO/XX ou XX/XX. La biopsie d'ovaire per coelioscopique est ici d'un intérêt tout particulier, sur le plan scientifique tout au moins. Notons que les éléments nobles de l'ovaire peuvent disparaître pendant la vie intra-utérine, soit pendant l'enfance, soit après la puberté, seul ce dernier cas s'inscrit alors dans le cadre des ménopauses précoces.

Les conséquences de cette carence ovarienne totale sont graves et justifient le traitement substitutif au yeux de la quasi totalité des auteurs actuels.

Aux chapitres précédents nous avons vu que :

- le risque de voir se développer une athérosclérose coronaire est particulièrement grand, le bas âge de survenue de la ménopause augment encore ce risque. (PARRISH)
- la survenue d'une ostéoporose est également un risque important.
- par ailleurs, apparaît presque toujours une atrophie vulvo-vaginale et mammaire, avec dyspareunie.
- les troubles psychiques sont fréquemment signalés. L'aménorrhée et la stérilité peuvent être fort mal supportées à l'âge de survenue des troubles.

Le traitement est un traitement substitutif, continu ou plus souvent cyclique.

Tout autre thérapeutique est impossible, SELE et STARUP (Copenhague) (153) ont tenté une stimulation par chomiphène et gonadotrophines humaines (HMG) associés et à doses élévées, chez 3 patientes dont les ovaires contenaient des follicules, sans obtenir aucun résultat.

Les modalités sont peu discutées également, un traitement séquentiel par oestrogènes et gestagènes est le plus souvent institué jusqu'à l'âge "normal" de la ménopause ; selon les schémas édictés au chapitre précédent, cependant de nombreux auteurs admettent que des doses d'oes-

trogènes un peu supérieur à celles utilisées chez la femme âgée sont requises ici : 50 à 100 mcg. par jour d'éthinyl-oestradiol (LUMBROSO 83)

0,2 à 2 mg. de diethylstilboestrol par jour (NOVAK 116).

Ce traitement cyclique sera ensuite remplacé par un traitement adapté à l'âge de la patiente en sachant que la carence oestrogénique de ces femmes est en principe totale, à l'inverse de ce qui peut s'observer en cas de ménopause naturelle. Seule cette notion permet d'indiquer que la substitution hormonale est systématiquement nécessaire chez ces patientes, jusqu'à un âge avancé.

2. Ménopauses iatrogènes.

Les ménopauses iatrogènes peuvent être volontaires, c'est le cas le plus fréquent, quelquefois accidentelles ou contingentes. Cette dernière variété ne nous retiendra pas longtemps. On y rencontre les ménopauses par castration radiothérapique involontaire survenant à la suite d'un traitement pour arthrose lombaire, coxarthrose ou fissure anale, elles sont devenues très rares depuis que les radiologues redoutent les rayons X. Peuvent s'observer des ménopauses par castration chimiothérapique, le Myleran et le Busulfan en sont les principaux responsables. Cependant la ménopause de ces malades n'est hélas pas au premier plan des préccupations du médecin.

La castration chirurgicale est par contre d'une fréquence élevée et préoccupe directement le gynécologue. Les indications de cette castration sont nombreuses, les plus fréquentes et de loin, sont les hystérectomies pour fibromyomes et les lésions infectieuses extensives des annexes ou le tissus noble est extirpé dans le bloc d'un abcès tubo-ovarien.

La castration chirurgicale entraîne des troubles qui sont dans leur nature semblables à ceux de la ménopause naturelle, mais qui en diffèrent par certains points :

- les bouffées de chaleur et les troubles vaso-moteurs sont reconnus par tous les auteurs comme d'un fréquence nettement supérieure ici qu'en cas de ménopause naturelle, bien que les chiffres cités ne s'accordent pas. Elles durent quelques mois, quelques années ou quelquefois ne cessent pas.
- des troubles psychiques qui sont liés à la carence hormonale pour une part difficilement appréciables, à la stérilité et à l'aménorrhée définitive pour une autre part, variable pour chaque patiente en fonction de l'âge, de l'élément familial, de la cause de la castration, de la

préparation psychologique à l'intervention.
ROBERT (135) note que les grandes psychoses sont très rares et existent le plus souvent avant l'intervention, alors que les névroses sont plus fréquentes, spontanées ou suggérées.

- Les troubles sexuels, sont les troubles atrophiques des organes recepteurs, vulve, vagin en particulier (dyspareunie - prurit). Ces altérations trophiques sont très fréquentes ici, beaucoup plus qu'au décours des ménopauses spontanées, car la carence hormonale est complète et brutale.

On sait par ailleurs l'incidence particulière de l'ostéoporose et de l'artériosclérose après castration, semblant d'autant plus à redouter que celle-ci survient longtemps avant l'âge naturel de la ménopause comme l'ont montré PARRISH et coll.

Ainsi donc trois éléments différentient la ménopause par castration de l'évènement naturel :

- le caractère constant et profond de la carence hormonale.
- l'âge de survenue, en fait, le nombre d'années qui restent à vivre à la patiente.
- l'absence d'endomètre, car on ne laisse jamais d'utérus sans ovaires.

Les moyens thérapeutiques sont les mêmes que ceux décrits au chapitre de la ménopause spontanée, auxquels s'ajoutent les méthodes d'hormonothérapie retard.
Les oestrogènes sont la thérapeutique hormonale logique ici encore, les androgènes reconnaissent toujours la même contre-indication globale.

Nous avons vu : (actifs par voie intra-musculaire)

- le valérianate d'oestradiol en injections de 10 mg. actif 20 à 30 jours. Ce corps existe également en association avec l'oenanthate de déhydroépiandrostérone (DHEA) pour laquelle les expérimentations cliniques n'ont pas relevé d'activité androgénique, bien que le fabriquant dans sa publicité se résigne aux clauses de prudence.
- le di-undécilate d'oestradiol actif plus longtemps.
- le cyclopenthylpropionate d'oestradiol.

Les implants d'oestrogènes existent sous la forme de pellets d'oestradiol cristallisé dosés à 20 ou 25 mg. de principe actif. Ces implants sont insérés, à l'aide d'un trocard spécial : le pellet

injector de KEARNS, sous la peau de l'abdomen après anesthésie locale.
L'activité de 2 à 3 pellets à 25 mg. persiste 3 à 5 mois, avec une latence d'action de 10 à 20 jours (EMPERAIRE 35)
L'utilisation de cette forme thérapeutique est très discutée et actuellement très réduite.

Ses partisans lui reconnaissent : son activité retard prolongée.
le caractère faible des doses résorbées
son faible prix de revient.

Ses adversaires insistent sur : la résorption irrégulière et incontrôlable
son caractère irréversible
les accidents locaux, infectieux notamment.

Les indications thérapeutiques.

On peut désirer instituer un traitement symptomatique des troubles fonctionnels qui sont ici d'une particulière fréquence. Si la majorité des auteurs se prononcent en faveur du traitement hormonal substitutif, certains préfèrent ne traiter ainsi que les sujets résistants aux traitements non hormonaux et à une préparation psychologique. (ROBERT - PALMER)
L'existence de troubles atrophiques, qui débutent quelques semaines parfois après la castration constitue l'indication de choix de l'hormonothérapie oestrogénique.
La voie générale est le plus souvent utilisée avec ici la facilité d'emploi des formes retard parentérales ; soit par voie buccale en utilisant des doses d'oestrogènes modérées (10 à 20 mcg. d'ethinyl-oestradiol) en traitement discontinu.
La voie locale peut y être associée, plus rarement utilisée seule, elle fait appel aux oestrogènes intra-vaginaux.

Les autres indications de l'hormonothérapie sont ici identiques à celles décrites précèdement avec la tolérance accrue que procure l'hystérectomie, bien sûr.
La surveillance de la thérapeutique repond aux mêmes buts.

Les indications thérapeutiques sont donc ici moins discutées qu'au décours de la ménopause naturelle et ceci d'autant plus que la patiente sera jeune, qu'existent des troubles trophiques de récepteurs et que l'incidence des complications à long terme (ostéoporose - artériosclérose) est reconnue.

Deux cas particuliers sont à envisager ici :

La castration qui accompagne une hystérectomie pour cancer de l'endomètre est bien sûr une contre-indication formelle à toute oestrogénothérapie.

Par contre, en accord avec ce que nous avons exposé précèdement, les progestatifs à hautes doses sont ici licites, non seulement pour leur action directe sur une récidive (vaginale en particulier), mais également pour leur activité bénéfique :

- sur les bouffées de chaleur qui sont souvent améliorées par cette thérapeutique.
- sur la trophicité des récepteurs vulvo-vaginaux.

Le désir de traiter des troubles ne constitue le plus souvent qu'un argument secondaire à l'établissement d'une telle thérapeutique qui est de plus en plus souvent mise en oeuvre, pour des motifs purement carcinologiques, avant ou après chirurgie. Cependant il-y-a là un avantage de plus à mettre à l'actif des progestatifs.

Il en est de même après castration chez les malades présentant un cancer du sein. Les dérivés nor-stéroïdes qui sont souvent utilisés, possèdent les mêmes avantages vis à vis des troubles de l'ovariectomie.

La question de la durée du traitement pose un problème comparable à celui de la ménopause spontanée avec en faveur d'un traitement prolongé :

- la carence hormonale totale.
- l'absence d'endomètre.

Nous laisserons M.G. ROBERT conclure :

"Beaucoup d'entre nous décrient ou condamnent les traitements hormonaux de la castration. Je leur donne rendez-vous le jour béni où les hommes aussi pourront bénéficier d'une jeunesse prolongée grâce à une hormonothérapie simple. Que de Docteur Faust sur les rangs, que de Marguerites en péril !"

V. CONCLUSIONS

Bien que l'on ne puisse formuler que peu de conclusions définitives prétendant régler les nombreuses questions que pose le traitement de la ménopause, il nous semble possible d'extraire de cette revue des problèmes, d'une part un certain nombre de points d'importance dont nous avons actuellement une connaissance mieux établie, d'autre part les notions qu'il faut encore éclaircir avant d'avoir la conviction d'apporter à nos patientes le maximum de bénéfices.

C'est ainsi que la derniére décade a vu s'alléger progressivement le handicap majeur qui frappait l'oestrogénothérapie un tant soit peu prolongée : le risque carcinogénétique. Tout d'abord parce qu'à ce jour aucune preuve indubitable d'une telle action au niveau des récepteurs sensibles (endomètre et sein) n'a pu être établie chez la femme ou chez les primates ; ensuite parce que les grandes séries actuelles tendent à démontrer qu'une hormonothérapie rejetant les fortes doses d'oestrogènes, les oestrogénes retard et associant cycliquement un progestatif, ait au niveau de ces organes une activité trophique susceptible d'éviter la survenue d'une néoplasie. Le caractére co-carcinogéne des oestrogénes, bien établi en ce qui concerne le sein, ne fait que renforcer la nécessité du dépistage de ces tumeurs, particulièrement souhaitable chez les femmes à l'age de la ménopause.

Autre risque grave, les accidents thrombo-emboliques ont vu leur fréquence s'amenuiser depuis que l'on a démontré leur relation directe avec la dose d'hormone administrée et que l'on dépiste et élimine les sujets atteints d'affections favorisant leur éclosion.

Enfin, l'apparition des progestatifs de synthése maniables a permis un meilleur controle des métrorragies per-thérapeutiques en permettant de controler la proliferation et la desquammation de l'endomètre, remplaçant ici avantageusement les androgènes qui n'ont plus leur place en thérapeutique gynécologique.

Les recherches de ces dernières décades nous ont donc surtout appris comment ne pas nuire aux femmes qui demandent notre aide et nos conseils.

Inversement il nous reste beaucoup à apprendre du syndrome ménopausique, notamment à faire la part de ce qui est viellissement de l'organisme et carence hormonale; de même à mieux connaitre la sécretion oestrogenique post ménopausique et ses sources.

S'il est acquis que les oestrogènes sont la thérapeutique logique du syndrome ménopausique nous ne possédons pas encore de critére objectif nous permettant d'établir la nécessité d'une telle substitution, les dosages plasmatiques d'oestrogènes fractionnés apporteront peut-être ce que ni les frottis vaginaux, ni les dosages urinaires n'ont pu nous donner (LAURITZEN I84 a).
De même le choix du produit de synthèse que nous administrons est-il un peu empirique et il est permis de se demander si parmis le large éventail des corps oestrogèniques de synthèse, tous ont la même oestrogénicité.
Non pas tant au niveau de l'endomètre et du vagin que du tissus conjonctif de la peau, de la trame osseuse et de la paroi arterielle.
Corollaire de ce qui précéde, si nous désirons faire plus qu'une thérapeutique symptomatique, nous savons mal juger de sa réelle efficacité, nous avons vu que "traiter le frottis vaginal" comme le préconise WILSON ne résoud pas le probléme.

Enfin lorsque nous croyons au bien fondé de ce traitement, personne ne sait quelle doit en être la durée. Si la preuve de la prévention de l'ostéoporose par ce moyen semble s'affirmer de mieux en mieux, celle de la prophylaxie de l'artériosclérose n'est pas faite. Celle ci serait-elle faite, qu'une telle action de médecine préventive se heurterait à des obstacles pratiques que l'on imagine facilement.

Telles sont les incertitudes qui pèsent encore sur le traitement de la ménopause,mais qui ouvrent la voie a d'interessantes recherches, tant en endocrinologie sexuelle qu' en hormonopharmacologie.

Nous pouvons cependant dores-et déja faire beaucoup mieux que de renvoyer les femmes ménopausées chez elles en leur promettant une prochaine richesse si elles savent épargner un sou chaque fois qu'elles éprouvent une bouffée de chaleur (LAURITZEN).

C'est le mérite de WILSON que d'avoir attiré l'attention des médecins sur la ménopause et ses troubles, certes par des moyens souvent critiquables, mais discutons du fond plutôt que de la forme.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMOPOULOS D.A. LORAINE J.A. DOVE G.A. - Endocrinological studies in women approching the menopause. J. Obst. Gynaec. Brit. Cmwith. 1971, 78, p. 62.

2. AERTGEERTS J. - Influence d'un traitement oestrogène sur la peau des femmes ménopausées ou castrées. Brux. Méd. 1972, 5ème année, B, p. 216

3. AITKEN J.M. DAVIDSON A. ENGLAND P. et coll. - The relationship between menopausal vasomotor symptomes and gonadotrophin excretion in urine after oophorectomy. J. Obst. Gynaec. Cmwith. 1974, 81, p. 150.

4. AKSEL S. COLSTON WENTZ A. JONES G.S. - Anovulatory infertility associated with adenocarcinoma and adenomatous hyperplasia of the endometrium. Obst. and Gynaec. 1974, 43 (3) p. 386.

5. ALBEAUX-FERNET M. - La ménopause Cahiers Baillère - Baillère édit. 1969

6. ALBEAUX-FERNET M. BELLOT L. BREANT P. et coll. - Oestrogènes et artériosclérose. L'année endocrinologique - Masson édit. 1969

7. ALBEAUX-FERNET M. BELLOT L. BREANT P. et coll. - Oestrogénothérapie prolongée et systématique chez les femmes ménopausées. L'année Endocrinologique - Masson édit 1966, p. 157

8. BARRAT J. - Que faire devant une aménorrhée ? Collection : Que faire devant ... Masson édit. Paris 1972.

9. BARRAT J. - Les médicaments de la ménopause. Rev. Prat. 1974, 24 (22), p. 2005.

10. BARZIN P. - Pathologie gynécologique du 3ème âge.
Rev. Méd. Liège 1968, 23, p. 625.

11. BEROVICI B.
PALTY Y. - The effects of estrogens on cytology and vascularisation on the vaginal epithelium in climateric women.
Am. J. Obst. Gynec. 1972, 113, p. 98.

12. BERNARD S.
BEAUCHAMPS G. - Le cyclofénil dans les troubles de l'ovulation et de la ménopause.
Gaz. Méd. France 1971, 78 (24), p. 3973.

13. BERTAUD P.
RATTO H. - Complications des oestrogènes pendant la ménopause.
Ste Nle de Gyn. Obst. de France - 3 nov. 1969.

14. BLANC J.J.
BOSCHAT J.
MORIN J.F.
CLAVIER J.
PENTHER P. - Ménopause et infarctus du myocarde.
Nouvelle Presse Méd. 1974, 3 (34), p. 2173

15. BONHOMME J. - Traitement des troubles vasomoteurs de la ménopause et de leur retentissement psychique.
Vie Méd. sept. 1971, 52, p. 3200.

16. BONHOMME J. - Traitement d'une ménopause chirurgicale.
Conc. Méd. 2 mai 1970, 92, p. 4114.

17. De BRUX J. - Hyperplasie, dystrophies et dysplasies de l'endomètre.
Histopathologie Gynécologique p. 165.
Monographies d'histopathologie 1970 - Masson édit. Paris. (88 références).

18. CAHEN G. - Le traitement non hormonal des troubles de la ménopause.
Bie Méd. 1971/3, 40, p. 4965.

19. CALI R.V. - Management of the climateric and post-ménopausal women.
Med. Clinics N. A., mai 1972, 56, p. 789.

20. CHAVINIE J.
NATALI N.
HARDOUIN G.
ZORN R.
FELDMAN J.P.
- Physiologie et pathologie de l'ovulation. Acquisitions récentes.
Rev. des Sciences Méd. 1972, N° 202.
Astro-labe Edit. - Nogent sur Marne.

21. CLAYDEN J.R.
BELL J.W.
POLLARD P.
- Menopausal flushing : Double-blind trial of a non-hormonal medication.
Brit. Med. J. 1974, 1, p. 409.

22. CORETTE L. - Pathologie gynécologique et obstétricale de la ménopause.
J. Sc. Médicales de Lille 1971, 89 (2), p. 77.

23. COURREGES M. - Le traitement de la ménopause.
Gaz. Hôp., mars 1973, 145, p. 241.

24. DALSACE J. - Traitement des troubles de la ménopause.
Sem. Hôp. Paris 1969, 40, p. 2241.

25. DAVIS M.E. - Long term estrogen substitution after the menopause.
Clin. Obst. Gynec. 1964, p. 558.

26. DAVIS M.E.
LANZL L.H.
COX A.B.
- Detection, prevention, and retardation of menopausal osteoporis.
Obstet. Gynec. 1970, 36, p. 187.

27. DAVIS M.E.
STANDJORD N.M.
LANZL L.H.
- Estrogens and the aging process.
J.A.M.A. 1966, 196, p. 219

28. DEMOL R.
HOOGHE R.
CALLAERTS J. et coll.
- Contribution à la pharmacologie de l'oestriol chez la femme ménopausée.
Brux. Méd., juillet 1973, 53 (7), p. 419.

29. DENOIX P.
MAY-LEVIN F.
- Evaluation d'un éventuel pouvoir carcinogène.
Rapport de l'INSERM au Ministre de la Santé Publique sur les contraceptifs oraux. 1971.

30. DILMAN V.M.
BERNSTEIN L.M.
BOBROV Y.F.
BOHMAN Y.V.
KOVALEVA I.G.
KLYLOVA M.V.
- Hypothalomopituitary hyperactivity and endometrial carcinoma.
Am. J. Obst. Gynec. 1968, 102, p. 880.

31. DUBUIS M.P.
- Opportunité de l'emploi des oestrogènes à la ménopause.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Franc., juin-août 1969

32. DUBOIS J. Cl.
- Traitement hydro-climatique des troubles psychonévrotique de la ménopause.
Sem. Hôp. Thérap., févr. 1969, 45 (2), p. 200.

33. DUPAY A.
- Faut-il traiter la ménopause ?
Méd. Praticienne, mars 1973, p. 22.

34. EISINGER J.
MOULARD J.C.
LAPONCHE A.M.
RECORDIER A.M.
- L'oestrogénothérapie dans le traitement des ostéoporoses communes : études biologiques et cliniques.
Gaz. Méd. France, 1970, 77, p. 5862.

35. EMPERAIRE
- Pellets et ménopause.
Bordeaux Méd., janv. 1972, 5, p. 31.

36. FRANCHIMONT P.
LEGROS J.J.
- L'axe hypothalomo-hypophysaire de la femme ménopausée.
La Rev. Méd., 12 juin 1972, (24), p. 1587.

37. FRANCHIMONT P.
LEGROS J.J.
MEURICE J.
- Effects of several estrogens on serum gonadotropin levels in post-menopausal women.
Horm. Metab. Res. 1972, 4, p. 288.

38. FROMMER D.J. - Changing age of the menopause.
Brit. Med. J. 1964, 2, p. 349.

39. GAUDEFROY M. - Les traitements hormonaux de la ménopause.
J. Sc. Médicales de Lille 1971, 89 (2) p. 80

40. GAUDEFROY M. - Essai de traitement des troubles de la ménopause, par la méthode séquentielle.
Rev. Fr. Gynec. Obst. 1970, 65 (10), p. 591.

41. GAUTRAY J.P. - Physiopathologie des oestrogènes au cours du cycle menstruel et à la ménopause.
(à paraître)

42. GILBERT-DREYFUS BIGORIE B. - Convient-il de soumettre systématiquement à une hormonothérapie substitutive toutes les femmes ménopausées ?
Gaz. Hôp. 1970, 142, p. 557

43. GILBERT-DREYFUS SALOMON-BERNARD Y. - Le traitement hormonal et systématique de la ménopause est-il justifié ?
C.R. Jour Gynec. Endoc. Hôp. Necker, 5, 6 et 7 mars 1970 p. 127.

44. GOLDFARB A.F. - The climateric and some of its problems.
Geriatrics, mai 1969, 24, p. 107.

45. GORINS A. - Les hémorragies génitales péri-ménopausiques.
Vie Méd. 1971, 40 (3), p. 4909.

46. GORINS A. NETTER A. - La prolactine. Son dosage radio-immunologique dans le cancer du sein et les mastopathies bénignes des la femme.
Nouvelle Presse Méd. 1974, 3 (2), p. 73 (33 références).

47. GORINS A. NETTER A. L'HERMITTE - La prolactine dans les cancers du sein en phase avancée de la femme : Variations sous ethinyl-oestradiol et nafoxidine.
Gynécologie 1973, 24, p. 127.

48. GREENBLATT RB. - Estrogen therapy for post-menopausal females. New England J. Med. 1965, 272 (6) p. 305.

49. GREGOIRE L. - Conceptions thérapeutiques de la ménopause. Rev. Méd. Liège 1968, 23 (20), P. 628.

50. GRODIN J.M. SIITERI P.K. Mac DONALD P.C. - Source of estrogen production in post-menopausal women. J. Clin. Endoc. Metab. 1973, 36, p. 207.

51. GUINET P. - Bases théoriques et pratiques des indications des oestrogènes après la ménopause. Cah. Méd. Lyonnais 1971, 47 (8), p. 731.

52. GUSBERG S.B. - Hormone dependance of endometrial cancer. Obstet. Gynec. 1967, 30, p. 287.

53. HAUSKNECHT R.U. GUSBERG S.B. - Estrogen metabolism in patient at high risk endometrial carcinoma. (Urinary metabolites of H3-estradiol in normal post-menopausal women and those with endometrial carcinoma. Am. J. Obst. Gynec. 1969, 105, p. 1161.

54. HAOUR P. - Contrôle cytologique (colpocytologie et urocytogramme) de l'administration des oestrogènes : le test cytologique de féminité. Cah. Méd. Lyonnais 1971, 47 (9), p. 839

55. HERSCHBERG A.D. - Deux accidents de l'hormonothérapie. La Clinique 1970, 65 (668) p. 518.

56. HERVE R. - Troubles de la ménopause. E.M.C. 1967, Gynécologie 2, 165.A.10.

57. HEUSER H.P. STAEMMLER J.H. - Histological investigations into the effect of oestriol succinate on the corpus uteri in post-menopausal women. Arzneim. Forsch. 1973, 23 (4) p. 558.

58. HEWITT J. - Les états scléro-atrophiques de la vulve.
E.M.C. Gynécologie 1972, 350.N.10.

59. HIGANO N.
ROBINSON R.W.
COHEN W.D. - Increased incidence of cardiovascular disease in castrated women.
New. Eng. J. Med. 1963, 268, p. 1123.

60. HOLLO I. - Etude de la pathogénie de l'ostéoporose post-climatérique et du mode d'activité de l'hormonothérapie.
Therap. Hungar Hongr. 1972, 20 (4), p. 139 (en Français). (29 références).

61. HUSTIN J. - Physiopathologie de la ménopause.
Rev. Méd. Liège 1968, 23 (29), p. 617.

62. IRVINE W.J. - Premature ménopause in auto-immune disease.
Lancet 1969, 1er fév., p. 264.

63. IRVINE W.J.
CHAN M.M.W.
SCARTH L.
KOLB R.L.
HARTOG M.
BAYLISS R.I.S.
DRURY M.I. - Immunological aspects of premature ovarian failure associated with idiopathic addison's disease.
Lancet 1968, 4, p. 883.

64. KAHN-NATHAN J.
GUIMERCHAIN - La contraception après 40 ans.
Vie Méd. 1971, 40 (3), p. 4953.

65. KANTOR M.I.
MICHAEL C.M.
SHORE M.
LUDVIGSON G.W. - Administration of estrogens to older women, a psychometric evaluation.
Am. J. Obst. Gynec. 1968, 101, p. 658.

66. KAPLAN G. - Ostéoporose et ménopause.
La Rev. Méd. 1972 N° 24, p. 1644.

67. KAUFMAN S.A. - Limited relationship of maturation index to estrogen therapy for menopausal symptoms. (An analysis of 200 patients).
Obstet. Gynec. 1967, 30 (3), p. 399. (27 références)

68. KASE N. - Estrogen and menopause.
J.A.M.A.1974, 227 (3) p. 318.

69. Van KEEP P.A. - Les règles aux abords de la ménopause. Conceptions diverses (Etude statistique)
Conc. Méd. 1973, 95 (26), p. 4621.

70. KLOTZ H.P. - Comment traiter la ménopause et combien de temps.
Symposium d'endocrinologie, Paris 12/13-10- 1973

71. KLOTZ H.P. - Comment traiter la ménopause.
La Méd. Prat. 1974, 546, p. 46.

72. KLOTZ H.P. - Faut-il traiter la ménopause ?
Méd. Mondiale, 21 nov. 1972: p: 48.
(rapport de la XXVIème session des Ent. de Bichat)

73. KLOTZ H.P. - A propos de la ménopause.
Entretiens de Bichat 1974.
Thérapeutique 1974, p. 109.

74. LAFARGUE P.
SERMENT H. - L'ovaire de la ménopause. Activité du stroma.
Les Endocrines et le 3ème âge, p. 129.
Problèmes actuels d'endocrinologie et de nutrition.
Série 17. Collège de Médecine.
1 ouvr. 250 p. Expansion Paris 1973.

75. LAFFARGUE P.
ADECHY-BENKOEL L.
VALLETTE C. - Ultrastructure du stroma ovarien (signification fonctionnelles)
Anales d'Anatomie Patholog. 1968, 13 (4), p. 381.

76. LAMBILLON J. - L'oestriol comparé aux oestrogènes conjugués dans la thérapeutique des troubles de la ménopause.
Bull. Soc. Roy. Belge de Gyn. Obst. 1969, 39 (2).

77. LAMBILLON J. - Traitements hormonaux de la ménopause.
Brux. Méd. 1971, 51 (8), p. 535.

78. LEBHERT T.B.
FRENCH L. - Non hormonal treatment of the menopausal syndrome.
Obstet. Gynec. 1969, 33 (6) p. 795.

79. LEVY G.
DELLENBACH P.
MULLER P.
KELLER B. - Trois ans d'expérimentation clinique du diacétate d'éthynodiol en traitement continu ou discontinu. Analyse critique des résultats.
Rev. Franç. Gynec. 1967, 62, p. 153.

80. LEVY G.
KELLER B. - Fibromes et pyosalpinx aux alentours de la ménopause.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 1967, 19, p. 380.

81. LEVY G.
KELLER B.
PHILIPPE E. - Hyperfolliculinie post-ménopausique par tumeur sécrétante de l'ovaire : à propos de 2 cas.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 1964, 16 (5) p 615.

82. LIGNIERE de B.
MAUVAIS-JARVIS - Cancer du sein et ménopause.
Rev. Méd. 1972, N° 24, p. 1635.

83. LUMBROSO P. - Faut-il traiter la ménopause ?
Cah. Méd. 1971, 12 (8), p. 633.

84. LUMBROSO P. - Le traitement des bouffées de chaleur, c'est aussi celui de la ménopause.
Conc. Méd. 1971, 25 déc., 93, p. 8695.

85. LIU W. - An introduction to gynecological exfoliative cytology.
Thomas-Springfield III, 1959.

86. LIU W. - Continuous estrogen treatment in women.
J.A.M.A. 1965, 192, p. 332.

87. Mac EWEN D.C. - Ovarian failure and the meno-pause.
Canada Med. Ass. J. 1965, 92, 962.

88. MADDISON J. - Hormone replacement therapy for menopausal symptoms.
Lancet, juin 9173, 30, p. 1507.

89. MARMORSTON J.
MOORE F.J.
HOPKINS C.E.
KUZMA O.T.
WEINER J.M.
- Clinical studies of long term estrogen therapy in men with myocardial infarction.
Proc. Soc. Expér. Biol. Méd. 1962, 110 (2), p. 400.

90. MARMORSTON J.
MOORE P.
KUZMA O.T.
MAGIDSON O.
WIENER J.M.
- Effects of estrogen on interlipid relation in men with myocardial infarction.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1963, 113, p. 357.

91. MATTEI A. - Expérimentation du succinate d'oestriol dans le traitement de la ménopause.
Vie Méd. 1974 (à paraître)

92. MAUVAIS-JARVIS P. - La ménopause. Indications et modalités de son traitement.
Trib. Méd. 1970, 3 (26), p.1.

93. MEEMA H.E.
MEEMA S.
- Prevention of post-menopausal osteoporosis by hormone treatment of the menopause.
Canada Méd. Ass. J. 1968, 99, p. 248.

94. MERGER R.
COHEN J.
- Etude clinique d'une association hormonale de valérianate d'oestradiol et d'oenanthate de déhydroépiandrostérone sur les troubles de la ménopause.
Soc. Franç. Gynec. 1972 (juin-oct.) 62 (6), p. 471.

95. MEISELS A. - The menopause. A cytohormonal study.
Acta Cytol. 1966, 10, p. 49.

96. MESTRALLET A. - les indications médicales des oestrogènes après la ménopause.
Cah. Méd. Lyonnais 1971, 47 (8), p. 743.

97. MICHEL-WOLFROMM H. - Les troubles psycho-somatiques de la ménopause.
Rev. Méd. 1966, 7, p. 699.

98. MICHEL-WOLFROMM H. - Gynécologie psycho-somatique.
EMC Gynécolgie 1967, 168.A.10.

99. MIKAELIAN S. - Contre-indication de l'emploi des oestrogènes après la ménopause.
Cah. Méd. Lyonnais 1971, 47, p. 736.

100. MILLET D.
NETTER A. - Comment traiter actuellement la ménopause.
Gaz. Méd. de France 1969, 76, p. 3545.

101. MILLET D. - Physiologie de la ménopause. Les relations hypothalamo-ovariennes.
Vie Méd. 1971, 40 (3), p. 4887 (25 références).

102. MORIN P. - Les vulvo-vaginites trophiques de la ménopause.
Rev. Prat. 1965, 15, p. 3591.

103. MULLER P. - Les femmes ménopausées doivent-elles être systématiquement traitées ?
Région Méd. 1970, 1, p. 53.

104. MULLER P. - Cancers génitaux et ménopause.
Rev. Médecine 1972 (12 juin), 24, p. 1625 (10 références).

105 MULLER P.
LEVY G. - Hormones et cancers génitaux de la femme.
Le Cancer et les glandes endocrines , 1 vol.
Expansion édit. 1969, p. 269 (59 référence).

106 MULLER P.
KELLER B.
LEVY G.
CHARTON B. - La place de la progestérone et des progestatifs de synthèse à hautes doses dans le traitement de l'adénocarcinoma du corps utérin.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Franç. 1968, 20 (4)

107. NETTER A. - Traitement des métrorragies fonctionnelles.
Prog. Méd. 1970, 98 (7 - 8), p. 121.

108. NETTER A. - La pré-ménopause.
Rev. Méd. Clin. 1972, 13 (24), p. 1581.

109. NETTER A. - Qu'est-ce que la ménopause ?
Vie Méd. 1971, 40 (3), p. 4885.

110. NETTER A. - Les ménopause précoces.
Vie Méd. 1971, 40 (3), p. 4897. (9 références).

111. NETTER A. - Encyclopédie Médicale.
Volume "Gynécologie".
Flammarion Edit. Paris.

112. NETTER A.
SEBAOUN M. - Ménopause précoce.
Gynec. Obstet. 1967, 66, p. 249.

113. NOIRET R. - Les bases anatomo-pathologiques, biologiques et cliniques du traitement de l'athéromatose coronaire par les hormones sexuelles.
Path. Biol. 1966, 14, p. 743.

114. NORDIN B.E.C.
SMITH D.A.
Mc. GREGOR J. - The incidence of osteoporosis in normal women : its relation to age and the menopause.
Quart. J. Med. 1965, 35 (25).

115. NOVAK E.R. - Relationship of endometrial hyperplasia and adenocarcinoma of the uterine fundus.
J.A.M.A. 1954, 154, p. 217.

116. NOVAK E.R.
JONES G.S.
JONES M.W. - Textbook of gynecology.
Williams Wilkins Edit. Baltimore 1970, VIIIe édit.

117. NOVAK E.R.
WILLIAMS T.J. - Autopsy comparaison of cardiovascular changes in castrated and normal women.
Am. J. Obst. Gynec. 1960, 80, p. 863.

118. NOVAK E.R.
GOLDBERG B.
JONES G.S.
O'TOOLE R.V.
- Enzyme histochemistry of the menopausal ovary associated with normal and abnormal endometrium.
Am. J. Obst. Gynec. 1965, 93, p. 669.

119. OERTEL G.W.
- Dehydroépiandrosteron in biochemischer und klinischer sicht.
Arzneim. Forsch. 1971, 21 (4), p. 543.

120. PARRISH H.M.
CARR C.A.
DAVID G.H.
KING T.M.
- Time interval from castration in pre-menopausal women to development of excessive coronary atherosclerosis.
Am. J. Obst. Gynec. 1967, 99 (2), p. 155.

121. PELKONEN R.
- Metabolic aspects of the climaterium.
Acta Obst. Gynec. Scand. 1971, 50 (53 références).

122. PERRAULT H.
KLOTZ B.
- Traitement du syndrome commun de la ménopause climatérique.
Sem. Hôp. 1961, 37 (38 - 39), p. 2189 (33 références avant 1960.)

123. PINTIAUX C.
- La thérapeutique séquentielle au cours de la ménopause.
Rev. Fr. Gynec. Obst. 1969, 64 (4), p. 189.

124. PLOTZ E.J.
WIENER M.
STEIN A.A.
HAHN B.D.
- Enzymatic activities related to steroidogenenis in post-menopausal ovaries of patients with and without endometrial carcinoma.
Am. J. Obst. Gynec. 1967, 99, p. 182.

125. POLIAK M.D.
JONES G.S.
WOODRUFF J.D.
- The effect of human chorionic gonadotropin on castrated post- menopausal women.
Am. J. Obst. Gynec. 1971, 109 (4) p. 555.

126. POUSSET G.
- Traitement de la ménopause.
Cah. Méd. Lyonnais 1969, 45 (7) p. 679.

127. PUNDEL J.P. - La place des oestrogènes dans la prévention et le traitement de la ménopause et de ses troubles. Gynec. Prat. 1969, 20 (3), p. 177 (42 références)

128. PUNNONEN R.
RAURAMO L. - Effect of estrogen therapy on climateric symptoms and tissus changes. Acta, Obstet. Gynec. Scand. 1974, 53, p. 267.

129. PROOST J.
DE VOL R.
BARBIER F. - Traitement de la ménopause et de la post-ménopause au moyen d'oestriol. Bull. Soc. Roy. Belge de Gyn. Obst. 1969, 39 (1), p. 65.

130. RADER D.
FLICKINGER G.L.
DE VILLA G.O.
MIKUTA J.J.
MIKHAIL G. - Plasma estrogen in post-menopausal women. Am. J. Obst. Gynec. 1973, 116 (8), p. 1069.

131. RITTERBAND A.B.
JAFFE I.A.
DENSEN P.H.
MAGAGNA J.F.
REED E. - Gonadal function and the development of coronary heart disease. Circulation 1962, 26, p. 668.

132. ROBINSON W. - Long term effects of estrogens in normal women. Circulation, Suppl. VI, 1968, 37, p. 20.

133. ROBINSON W. - Serum lipid effects of ethinyl-estradiol and sequential progesterone. Circulation, suppl. VI, 1968, 37, p. 20.

134. ROBINSON W.
HIGANO N.
COHEN W.D. - Long term effects of high dosage estrogen therapy in men with coronary arteriosclerosis. J. Chron. Dis. 1963, 16, p. 155.

135. ROBERT H.G.
PALMER R.
BORY-HEYLER C.
COHEN J.
HUGUIER J.
HEWITT J.
- Précis de Gynécologie, 1974.
1 ouvr. 237 p.
Masson Edit. Paris.

136. ROBERT H.G.
- Gynécologie. Tome XIV du nouveau traité de technique chirurgicale.
1973, 2ème Edit. 832 p. Masson Edit.

137. ROBERT H.G.
- Le vécu de l'hystérectomie.
Gynécologie 1974, 25 (2), p. 179.

138. ROGERS J.
- Estrogen in the menopause and post-menopause.
New. Eng. J. Med. 1969, 280, p. 364.

139. ROUCHY R.
BARRAYA P.L.
BARAYA B.
- Les hémorragies génitales post-ménopausiques.
Rev. Franç. Gynec. 1970, 65 (3), p. 75.

140. ROZENBAUM H.
- Les traitements de la ménopause.
Rev. Méd. Clin. 1972, 13 (24), p. 1649.

141. ROZENBAUM H.
- Aspects actuels de la ménopause.
Conc. Méd. 1971, 93 (3), p. 355.

142. ROZENBAUM H.
- L'ovaire et l'endomètre ménopausique.
Vie Méd. 1971, 40 (3), p. 4903.

143. ROZENBAUM H.
- La ménopause et les hormones.
Conc. Méd. 1970, 92 (8), p. 1728.

144. ROZENBAUM H.
- A propos du traitement de la ménopause.
Conc. Méd. 1973, 95, p. 3146.

145. ROZENBAUM H.
- Le corps jaune.
Sotep édit. 1970 - 1 volume.

146. ROZENBAUM H. - La ménopause.
Documents Merell Toraude.
Générale Graphique Edit. 1971.
1 volume 153 p. (444 rérérences).

147. ROZENBAUM H. - L'hormonothérapie systématique de la ménopause est-elle justifiée ?
Vie Méd. 1971, 40 (3), p. 4959.

148. RUF H.
LANZA M. - Traitement non hormonal des bouffées de chaleur et des troubles de la ménopause.
Entret. dd Bichat 1973, Volume Thérapeutique.

149. RUF H. - Sulpiride et troubles de la ménopause.
Marseille Méd. 1973, 110 (3), p. 161.

150 SALOMON Y. - Les métrorragies post-ménopausiques.
Vie Méd. 1971, 40 (3), p. 4915.

151. SALOMON-BERNARD Y. - La pathologie génitale à l'âge de la ménopause.
Rev. Méd. 1972, 13 (24), p. 1615.

152. SCHELLEN A.M. - Possibilités de traitement hormonal de la ménopause.
Ars. Médici 1970, 25, p. 85.

153. SELE V.
STARUP J. - Premature ovarian failure.
Acta. Obst. Gynec. Scand. 1971, 50, p. 24.

154. SERFATY D. - Les troubles trophiques vulvo-vaginaux de la ménopause.
Vie Méd. 1971, 40 (3), p. 4933.

155. SERMENT H.
LAFFARGUE P.
VALLETTE Cl. - Le stroma fonctionnel de l'ovaire post-ménopausique existe-t-il ?
Annales d'Endoc. 1969, 30, p. 423.

156. SEZE de S.
CAROIT M.
MAITRE M. - Le syndrome douloureux vertébral trophostatique de la post-ménopause.
Sem. Hôp. Paris 1961, 37, p. 3505.

157. SJÖSTEDT S.
STRANDH J.
- Effect of polyestriol phosphate on the vaginal cytology and uterine endometrium of post-menopausal women.
Acta. Obst. Gynec. Scand. 1971, 50, p. 30.

158. SOUTOUL J.H.
BERTRAND J.
- La progestérone et les progestatifs de synthèse dans le traitement du cancer mammaire et génital de la femme.
Monographie des Lab. Searle. Elbé Edit. Paris. 104 pages (209 références) 1973.

159. SOUTOUL J.H.
MAILLET M.
ANTHONIOZ P.H.
- Contrôle par la cytologie vaginale des effets dans la post-ménopause d'un nouvel oestrogène.
Soc. Franç. Gynec. 1969, 39 (6) (11 références).

160. STEM E.
MICKEY M.R.
- Effects of a cyclic steroid contraceptive regimen on mammary gland tumor induction in rats.
Brit. J. Cancer 1969, 23, p. 391.

161. SWAIN M.C.
BULGROOK R.D.
HAYWARD J.L.
- Ovulatory failure in a normal population and in patients with breast cancer.
J. Obst. Gynaec. Brit. Cmwith. 1974, 81, p. 640.

162. TAKI I.
IKJIMA H.
ENOMOTO T.
MAJIMA T.
MOI T.
- Experimental production of endometrial cancer in mouse uterus : its morphological study and correlation with induced hormonal imbalance.
Am. J. Obst. Gynec. 1964, 89, p. 946.

163. TANNE G.
- Le praticien devant la ménopause.
Cah. Méd. Lyonnais 1974, 50 (14), p. 1227.

164. TARVER J.D.
- Life expectancy projections.
New. Med. Materia 1960, 2 (49).

165. TAURELLE R.
DELAFFOND F.
- Tumeur post-ménopausique de l'ovaire à stroma fonctionnel.
J. Gyn. Obst. Biol. Repr. 1974, 3, p. 255.

166. TETER J.
POTOCKI J.
KLOS J.
- Résultats de l'oestrogénothérapie à long terme des syndromes post-ménopausiques.
Actualités endocrinologiques 1969, 10ème Série. 1 vol., p. 85. Expansion Edit. Paris (20 références)

167. TETER J.
- The use of selected cytologic indices for evaluation of estrogenicity of synthetic compounds.

168. TROPEA P.F.
- Quelques aspects endocriniens de la ménopause dans leurs rapports avec la thérapeutique .
Rev. Franç. Gynec. Obst. 1968, 64 (6). p. 301

169. UFER J.
- Hormonothérapie gynécologique.
W. de Gruyter Edit. Berlin 1973, 1 ouvr. de 176 p.

170. VIGNALOU J.
LEMARCHAL A.
PLOUIN S.
- Le traitement prolongé de la ménopause est-il justifié ? Avantages, objections, difficultés.
Rev. Prat. 1970 (33), p. 5353 (48 références), 20

171. VIGNALOU J.
- Oestrogènes et ostéoporose.
Vie Méd. 1971, 40 (3), p. 4929 (9 références).

172. VIGNON G.
PANSU D.
VERNARD J.
- L'ostéoporose de la ménopause. A propos de 38 observations personnelles.
Rev. Lyon Méd. 1965, 14, p. 599.

173. VOKAER R.
- Contraception orale et cancer de l'utérus et du sein.
J. Gyn. Obst. Biol. Repr. 1974, 3, p. 379 (22 références).

174. VILLEDIEU P.
- Que faut-il penser de l'administration systématique des oestrogènes après la ménopause. (théorie de Wilson).
Cah. Méd. Lyonnais 1971, 47 (8), P. 732.

175. WAARD F.
BURGT van der T.
- Het tijdstip van de menopause.
Nederl. Tijdschr. van geneeskunde 1966, 110, p.289.

176. WAARD F.
THIJSSEN J.H.H.
- Relationship between hormonal cytology and steroid secretion in post menopausal women.
J. Endoc. 1970, 48 (36).

177. WALLACH S.
HENNEMAN
- Prolonged estrogen therapy in post menopausal women.
J.A.M.A 1959, 171, p.1637

178. WENNER R.
- Oestrogenes et ménopause.
C.R. Soc. Fr. Gynec. 1966, 36, p.569

179. WILSON R.A
BREVETTI R.E.
WILSON T.A.
- Specific procedure for the elemination of the menopause.
West J. Surg. Obst. Gyn. 1963, 71 , p.110

180. WILSON R.A.
- The estrogen cancer myth.
Clin. Med. 1964 (Aug.), p.1347

181. WILSON R.A
WILSON T.A
- The fate of the non treated post-menopausal Women. A plea for the maintenance of adequate estrogen level from puberty to the grave.
J. Am. Ger. Soc. 1963, 11, p. 1137

182. YOUNG N.M.
NORDIN B.E.C.
- Calcium metabolism and the menopause.
Proc. Roy. Soc. Med 1967, 60, p. 1137

Travaux collectifs :

183. BOSTON UNIVERSITY MEDICAL CENTER
- Surgically confirmed gallbladder desease, veinous thromboembolism and breast tumor in relation to postmenopausal estrogen therapy.
Report from the Boston Collaborative Drug surveillance program.
New Eng. J. Med. 1974 (January) p. 15

184. AGING AND ESTROGENS.

-"Frontier of hormone Research". Vol.2,191 p.
(Cet ouvrage rapporte les communications suivantes, faites en conférence à Genéve les 5 et 6 Octobre 1972.)

-a-	LAURITZEN	- The management of the premenopausal and the post menopausal patients. (63 ref.)
-b-	JESZMANN L.	- Epidemiology of climaterics and post-climaterics complaints.
-c-	HAUSER G.A DAHINDEN U. SAMARTZIS S. WENNER R.	- Effects and side effects of estrogen therapy on the climateric syndrome.
-d-	RAURAMO L. PUNNONEN R.	- The effect of castration and peroral estrogen therapy on the woman's skin. (2 Ref.)
-e-	PROCOPE B.J. ADLERCREUTZ H.	- Estrogen production in post-menopausal women. (14 Ref.)
-f-	BOYD G.S.	- Estrogens, cholesterol metabolism and arteriosclerosis. (35 Ref.)
-g-	GALLAGER J.C. NORDIN B.E.C.	- Estrogen and calcium metabolism. (23 Ref)
-h-	KOPERA H.	- Estrogen and psychic functions. (54 Ref)
-i-	FERIN J. THOMAS K.	- Long term replacement therapy in post menopausal women. Pituitary gonadotrophin excretion and endometrial studies.
-j-	NETTER A.	- Aging and estrogens. A French approach. (7 Ref)
-k-	CYRAN W.	- Estrogen replacement therapy and publicity.

-l- KELLERHALS J. - The aging woman. (4 Ref.)
Van KEEP P.A.

-m- Tous les auteurs précités : Discussion générale.

" Par déliberation de son conseil en date du IO.X.I972 l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les théses ou mémoires . Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

==========

VU, le Président de Thése :

VU , le Doyen de la Faculté :

VU et permis d'imprimer en
réference a la délibération
du Conseil d'Université en
date du 14 décembre 1973.

Le Président de l'Université de Caen :